



SELINUS UNIVERSITY
OF SCIENCES AND LITERATURE

**ALOPECIA AREATA:
UNA MALATTIA AUTOIMMUNE**

By Angelo D'Onofrio

Supervised by
Dr. Mauro Berta

A DISSERTATION

Presented to the Department of
Trichology
program at Selinus University

Faculty of Natural Health Science
in fulfillment of the requirements
for the degree of
Bachelor of Science in Trichology

2022

Introduzione

Il presente elaborato tratta dell' Alopecia Areata (AA), una tra le forme più diffuse di malattia autoimmune , una patologia cronica che colpisce i follicoli piliferi del cuoio capelluto e del resto del corpo, e si caratterizza tipicamente per un'improvvisa caduta dei capelli in piccole chiazze di forma rotondeggiante od ovulare e le regioni temporali ed occipitali sono le più comunemente colpite. Il documento è strutturato nei seguenti capitoli: nel primo capitolo vengono riportati i cenni storici, in cui si evince che questa forma di Alopecia era già nota fin dall'Antico Egitto e anche in epoca romana si possono trovare degli studi di questo di questo disturbo. Il secondo capitolo tratta la composizione della cute del capello e del pelo , una elaborazione dettagliata sulla fisiologia, sull'anatomia e metabolismo del capello, in modo da fornire le basi scientifiche necessarie alla trattazione degli argomenti dei capitoli successivi. In particolare il terzo capitolo tratta in modo dettagliato su cos'è l'Alopecia areata, la vera definizione della patologia autoimmune , dove vengono elencate le varie forme di Alopecia Areata, a partire da quella meno diffusa, a quella tipicamente comune oggi. Nel quarto capitolo vengono riportate le ipotesi eziopatogenetiche, tutti i fattori psicologici che vanno ad influenzare molto il paziente affetto da questa patologia a livello psicologico, soprattutto nelle donne. Vengono descritti i fattori neuroimmunologici, gli aspetti istologici della malattia, patodinamica, diagnosi differenziale, infezioni, prognosi della malattia, e tutte le ipotesi di malattie ad essa collegate. Negli ultimi capitoli vengono trattate tutte le terapie applicate , forme di terapia come trattamento con PRP, PUVA- terapia, aromaterapia, immunoterapia Topica, psicoterapie, ed altre possibilità terapeutiche a base di farmaci per contrastare la patologia. In particolare un capitolo è dedicato alla Fotodinamica, un approccio terapeutico moderno non invasivo utilizzato tra i diversi ambiti clinici tra cui la dermatologia. L'elaborato si conclude riportando un caso di studio italiano molto importante , ma soprattutto recente, pubblicato in aprile 2020, relativo al ruolo del

microbiota cutaneo dello scalpo e intestinale di soggetti, per il trattamento dell'Alopecia Areata nel quale si propone l'utilizzo di Prebiotici, Probiotici, e Post Biotici come opzione terapeutica in presenza della malattia dell'Alopecia Areata. Questo studio è molto importante perché sono state considerate valide opzioni per il trattamento di terapie topiche , anche se ancora in fase di sviluppo.

Cenni storici

L' uomo da tempo immemorabile, da quando è diventato umano e forse ancora da prima, si è sempre preoccupato per i suoi capelli fino alla nevrosi, e la medicina, da quando è nata, subito si è occupata dei capelli: il più antico specialista in malattie dei capelli di cui si ha notizia è l'egizio Hakiem el Demagh che pare fosse al servizio del Faraone Ramses II che soffriva di Alopecia Areata (1250 a.C.). La prima descrizione di alopecia areata risale ai papiri dermatologici di Tebe "Papiro di Ebers", città dell'antico Egitto (1500 a.C.) nei quali vengono descritte patologie cutanee identificabili con sufficiente attendibilità, tra cui l'Alopecia Areata. Studi identificano che ne fosse affetta la regina Nefertiti consorte d'Egitto. Il primo ad adoperare il termine "Alopecia" fu Ippocrate, al quale si deve gran parte della terminologia dermatologica e medica. Conoscitore dell'opera di Ippocrate fu Aulo Cornelio Celso, medico romano (37-14 a.C.), autore di un trattato, il "De Re Medica" nel quale descrive l'Alopecia Areata nella varietà ofiasica. Celso parla di due forme di alopecia, la prima una completa calvizie in persone di tutte le età, la seconda, frequente nei bambini e chiamata "serpente" perché l'area priva di capelli che si sviluppava sulla pelle era serpeggiante. Durante l'epoca medievale la mancata conoscenza dell'opera di Celso segnò un arresto di questa patologia. Bisogna arrivare al rinascimento per ritrovare le tracce di questa malattia(all 'epoca chiamata "Area Celsi" e definita "Alopecia Areata" da Sauvages nel diciottesimo secolo), quando Nicolò V , Papa dal 1471 al 1484, divulgò e riscoprì l 'opera di Celso. In quegli anni un dermatologo di Ferrara Giovanni Mainardi, cultore delle malattie del cuoio capelluto, volle sottolineare la differenza tra l'Alopecia Areata e l'alopecia "volgare" (alopecia Androgenetica) dove i capelli cadevano per mancanza di "umori" ipotizzò l'autore. Nella metà del 1600 nasce il microscopio, ed il primo ad osservare e studiare in maniera più approfondita la cute grazie a questo strumento fu Marcello Malpighi. Con l'avanzare delle tecniche gli studiosi del tempo attribuirono erroneamente la comparsa dell'Alopecia Areata ad un fungo, il "Pityrosporum" che poi si rilevò l'agente casuale della "Pityriasis Versicolor" e di altre

patologie dermatologiche. Nel 1900 qualche successo venne riportato con vari trattamenti a base di estratti ipofisari, corticosurrenali, tiroidei ad ormoni femminili e maschili, e constatarono definitivamente la natura non effettiva dell'Alopecia Areata. Nei trattati di dermatologia degli anni '40 e '50 si fa riferimento, in tema di patogenesi, ad un ipotetico spasmo(restringimento) dei vasi sanguigni nelle zone colpite dalla perdita dei capelli, associato a fattori generici quali disfunzioni tiroidee, ghiandole genitali, ipofisarie, timo. Secondo un illustre dermatologo dell'epoca i casi piu' gravi potevano essere la risultante di una pregressa "Sifilide Congenita". Il primo ad ipotizzare che la patogenesi della malattia fosse su base autoimmune fu Rothman nel 1958.



Figura 1. Papiro di ebers



Figura 2. Trattato "De Re Medica" di Aulo Cornelio Celso

Materiali e metodi

Anatomia, fisiologia, e metabolismo del capello

Generalità sulla cute e sul tessuto sottocutaneo :

La pelle (cute o tegumento) è l'organo che delimita , riveste e protegge il nostro corpo. Ha una superficie non levigata , ma percorsa da numerosissimi solchi e da svariatissime rughe e ripiegamenti. La cute è costituita da 3 tessuti differenti dal punto di vista morfologico, fisiologico e per derivazione embrionale : l' EPIDERMIDE (epitelio, tessuto epiteliale, parte superficiale), poi c'è il DERMA(parte sottostante) ed infine l'IPODERMA (Tessuto adiposo sottocutaneo). L'Epidermide è separata dal Derma da una "Membrana Basale" che delimita i due tessuti assicurandone la continuità degli strati. Essa è ancorata al derma tramite fibre di collagene ed ha un ruolo funzionale molto importante, quello di regolare la proliferazione delle cellule epiteliali in maniera che l'epidermide mantenga nel tempo il suo spessore.

EPIDERMIDE

È formata da vari strati cellulari dei quali il più specifico e rappresentativo, costituito da "cheratinociti". È priva di fasci connettivali e di vasi, infatti le sostanze nutritive le vengono fornite dai capillari del sottostante tessuto connettivo. Si distribuisce in numerose cellule sovrapposte suddivise in 5 strati:

- 1 Strato Corneo :

È lo strato più superficiale e più spesso, in quanto costituito da tanti piani di cellule appiattite a forma di squama, prive di nucleo e organuli completamente cheratinizzate e quindi atrofiche. Lo spessore costante di questo strato e dell'epidermide è dovuto da una parte alla continua desquamazione e dall'altra all'intensa attività proliferativa dello strato germinativo, che permette a nuove cellule di sostituire quelle eliminate.

- 2 Strato Lucido :

è presente in quelle regioni del corpo più soggette ad attrito. È dotato di una proprietà rifrangente, dovuta alla presenza di una componente chiamata "eleidina". Le cellule perdono capacità metabolica e diventano atrofiche.

- 3 Strato Granuloso :

così chiamato perché le sue cellule sono ricche di granuli di cheratoialina, precursore della cheratina dello strato corneo. Si assiste ad un mutamento morfologico , dove le cellule perdono pian piano la loro forma rotondeggiante ed iniziano ad appiattirsi.

- 4 Strato Spinoso :

questo strato prende il nome dall'aspetto particolare dalle cellule che lo compongono. Sono fornite di brevi espansioni cellulari o spine che si affrontano con le loro estremità o con i loro margini. Le membrane plasmatiche affrontate di due cellule contigue si differenziano in più punti in Desmosomi.

- 5 Strato Basale :

è costituito da un'unica fila di cellule, a contatto con la lamina basale, dall'aspetto cubico o cilindrico, dotate di intensa attività mitotica. Si deve alle continue divisioni delle cellule basali il rinnovamento dell'epidermide ed il mantenimento costante del suo spessore.

DERMA

Comprende strati sovrapposti tra di loro, ma non nettamente separabili. È suddivisa e formata da tre strati :

- 1 Strato Superficiale (o “papillare”) :

il Derma Superficiale per mezzo della membrana basale, è in contatto diretto con la parte terminale dell’ epidermide. Presenta numerosi sollevamenti conici più o meno pronunciati e denominati “papille”, che combaciano con rientranze dell’epidermide.

- 2 Strato Medio (o “Chorion”) :

Si differenzia dal corpo papillare per un maggiore spessore dei fasci leganti e delle fibre elastiche.

- 3 Strato Profondo (o “reticolare”) :

Svolge la stessa funzione dello Strato medio.

IPODERMA

L’ipoderma detto anche “sottocutaneo “ o “tessuto adiposo”, è costituito da legamenti di tessuto connettivale (retinacula cutis) i quali si uniscono in superficie con i fasci del Derma ed in profondità con il connettivo degli agglomerati superficiali sottostanti. Cellule e terminazioni nervose sono più scarse , mentre abbondante si presenta l’ irrorazione sanguigna.

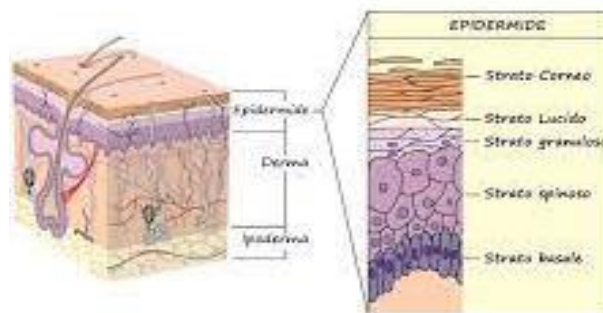


Figura 3. Strati della cute

Struttura del capello e dei follicoli piliferi :

la sostanza fondamentale che costituisce il capello ed il pelo è la “ CHERATINA”. È una scleroproteina che per le sue caratteristiche di compattezza, resistenza, elasticità, insolubilità e

durezza viene definita "Cheratina dura" (fibrocheratina). La cheratina del pelo è composta da 18 aminoacidi. All'analisi cromatografica dei peli normali si trovano in abbondanza questi aminoacidi che ora elencherò:

AMINOACIDI DELLA CHERATINA DURA DEL CAPELLO (in %).

Aminoacidi con catena laterale di tipo idrocarburo :

- 1 Glicina 4,1- 4,2
- 2 Alanina 2,8
- 3 Valina 5,5 – 5,9
- 4 Leucina 6,4 – 8,3
- 5 Isoleucina 4,7 – 4,8
- 6 Fenilalanina 4,1 – 4,2
- 7 Prolina 4,3 – 9,6

Aminoacidi con catena laterale di tipo idrossilico :

- 8 Serina 7,4 – 10,6
- 9 Treonina 7,1 – 8,5
- 10 Tirosina 2,2 – 3,0

Aminoacidi con catena laterale di tipo acido :

- 11 Acido Aspartico 3,9 – 7,7
- 12 Acido Glutammico 13,6 – 14,2

Aminoacidi con catena laterale di tipo basico :

- 13 Arginina 8,9 – 10,8
- 14 Lisina 1,9 – 3,1
- 15 Istidina 0,6 – 1,2

Aminoacidi con catena laterale di tipo eterociclico :

- 16 Triptofano 0,3 – 1,3

Aminoacidi con catena laterale con contenuto di zolfo :

- 17 Cistina 16,6 – 18,0

18 Metionina 0,7 - 1,0

La molecola di cheratina è costituita da 2 proteine diverse da loro, sia per il contenuto aminoacidico che per l'organizzazione molecolare, sequenziale e cristallina. La prima è:

CHERATINA FILAMENTOSA :

c'è un filamento non molto ricco di aminoacidi solforati, e costituita da una quota lineare (beta cheratina) e da una quota organizzata ad alfa elica (alfa cheratina) dove vi troviamo gli aminoacidi di cisteina. L'alfa cheratina ha forma elicoidale.

CHERATINA AMORFA :

è molto ricca di aminoacidi solforati e non ha forma filamentosa, infatti si trova a riempire gli spazi tra la componente filamentosa (e proprio su questo che agisce l'acconciatore con i liquidi ondulanti della permanente). La cheratina amorfa si divide in 3 gruppi di proteine : la prima ad altissimo contenuto di zolfo, per 1/3 cistina. Poi la seconda ad alto contenuto di zolfo, e la terza ad alto contenuto di tirosina e glicina.

La resistenza e le proprietà fisiche del capello sono legate alla stretta interazione tra le cheratine filamentose e la matrice amorfa che le ingloba.

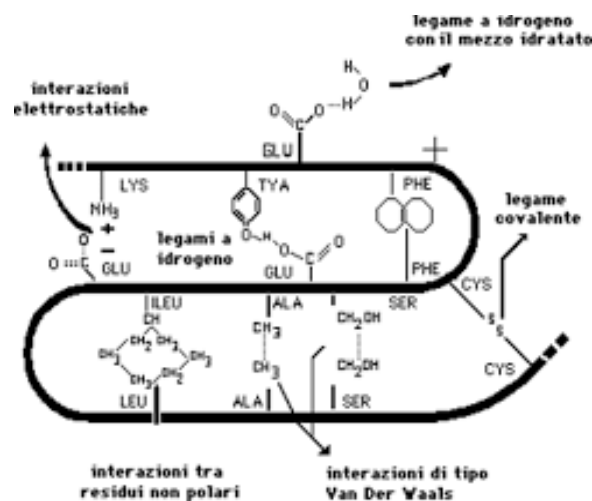


Figura 4. Legami e aminoacidi della Cheratina

Il fusto del capello :

la matrice del capello si trasforma a livello dell' epitelio germinativo del bulbo pilifero, in tre diversi componenti del fusto del pelo: " CUTICOLA" , "CORTECCIA" e " MIDOLLO".

CUTICOLA

È costituita da una sola filiera di cellule cheratinizzate , prive di pigmento e di forma quadrangolare, che embricandosi con il bordo libero rivolto verso l'alto, formano il tipico disegno a "tegolato" della superficie del capello. Un esame semiologico semplice e utile " il test della spiga" serve per evidenziare difetti della struttura cuticolare dei capelli, dovuto ad agenti fisici o chimici oppure a fatti mal formativi congeniti. Questo test consiste nel far ruotare e scorrere un capello sfregandolo tra pollice e indice. L' estremità prossimale di un capello normale si allontana dalle dita mentre quella distale si avvicina per la posizione "a spiga " o "a tegolato" delle cellule della cuticola. Caso contrario se le cellule cuticolari sono danneggiate.

CORTECCIA

È costituita da cellule cheratinizzate e pigmentate, cioè trasformate in cheratina e ricche di melanina che formano i cosiddetti "fusi" o "cellule fusiformi". La cheratina dei fusi si forma per tappe successive. Alla prima tappa si legano le catene proteiche filamentose di cheratina beta "testacoda". Nella seconda si formano ponti disolfuro tra le molecole di cisteina del filamento cheratinico, si costituisce così la tipica alfa elica della cheratina (cheratina alfa). La terza tappa si realizza tra il legame di filamenti diversi di cheratina alfa e ponti di solfuro tra molecole di cistina. Si formano così lunghe catene di alfa cheratina legate insieme 3 alla volta a costituire il "protofilamento" o "protofibrilla". Alla quarta tappa più protofilamenti vengono cementati dalla matrice amorfa proteica della cheratina, ricca di aminoacidi solforati sempre mediante ponti di solfuro a costituire l'entità della struttura cheratinica. La cheratina è dotata di una struttura secondaria data dai legami di idrogeno e salini che si instaurano fra i vari aminoacidi e consente l'avvolgimento ad alfa elica delle catene

proteiche dei capelli. Quindi ogni gruppo carbossilico è legato mediante legame ad idrogeno. Questi legami ad idrogeno sono allineati lungo l'asse maggiore dell'elica. Un grande numero di tonofilamenti uniti fra di loro da ponti disolfuro costituiscono un "fuso", e molti di questi fusi formeranno la corticale del capello. Tra un fuso e un altro si trova la cheratina amorfa, bollicine d'aria e granuli di pigmento di melanina. Quindi le bollicine d'aria e la densità del pigmento determineranno il colore del capello. Il processo di cheratinizzazione si completa solo a livello del colletto del pelo.

MIDOLLO

Quasi assente sopra la zona della matrice, è ben rappresentato in prossimità del bulbo e tende poi a diminuire distalmente nel fusto. È costituito da grandi cellule cheratinizzate, lassamente connesse, disposte in filiere ordinate contenenti granuli di melanina, bollicine d'aria e soprattutto filamenti di cheratina amorfa.



Figura 5. La struttura del capello

IL PELO

Struttura cheratinica di forma cilindrica, con diametro di circa 65-78 micron (1 micron = 1 millesimo di millimetro). Il follicolo pilifero forma con il piano cutaneo un angolo acuto di circa 75°. La struttura del follicolo pilifero è formata da una superiore stabile e una inferiore caduca o ciclica, il punto di confine fra queste due parti è chiamato colletto del pelo. Alla base di questa struttura troviamo un piccolo bottone dermico, la "papilla", che con la sua vascolarizzazione nutre uno strato di epitelio, e sono con essa in stretto contatto e dai quale prende origine il pelo. Questa struttura epitelio-citica è detta matrice del pelo. Le cellule della matrice del pelo si moltiplicano, e spingendosi verso l'alto all'interno del follicolo, e cheratinizzandosi danno luogo alla formazione del pelo. Matrice del pelo e zona cheratogena costituiscono il bulbo. Nel pelo normale tra la zona cheratogena e la matrice si nota una strozzatura del bulbo stesso, che assume un aspetto leggermente a clessidra. Il pelo come accennato, ha tre strati, cuticola, corteccia e midollo. Il follicolo ha una guaina connettivale, una guaina epiteliale esterna e una interna, che presente dalla matrice al colletto, si trova all'esterno della cuticola del pelo e che al colletto, a livello dello sbocco della ghiandola sebacea, scompare con desquamazione delle sue cellule cheratinizzate che si mescolano al sebo. Annessa alla porzione superiore e stabile del follicolo vi è la " ghiandola sebacea" il cui secreto grasso, detto sebo, lubrifica il pelo aprendosi nel follicolo stesso poco sopra del colletto. Nella parte inferiore del terzo medio del follicolo e attaccato al derma vi è il muscolo erettore del pelo, dotato di fibre motorie, si contrae sotto stimolo adenergico ed è responsabile del fenomeno dell'orripilazione (la pelle d'oca). I follicoli piliferi sono distribuiti in tutta la superficie cutanea, tranne sul palmo delle mani, sulla pianta dei piedi, sulle falangi distali, sulla cute del pene e sulle seminuose. I peli che ne derivano sono di due tipi: "peli piccoli e quasi invisibili", lanugine o vellus che troviamo sulle orecchie, sulla fronte, sul tronco e sulle guance delle donne. Ed i "peli grossi e pigmentati", peli terminali, presenti solo in alcune sedi e con caratteristiche diverse da zona a zona.

IL CAPELLO

Fa parte dei peli terminali, e si trova in un particolare alloggio della pelle a forma di sacco, inclinato di circa 75% rispetto alla linea della superficie cutanea, denominato FOLLICOLO PILIFERO. La parte inferiore del follicolo pilifero si trova nella parte più profonda del derma, ma il livello varia da capello a capello. In corrispondenza del terzo superiore del follicolo pilifero, vi troviamo la ghiandola sebacea, per cui l'insieme viene definito "follicolo pilosebaceo". Sulla parete esterna del follicolo, al di sotto della ghiandola sebacea, è ancorata l'estremità inferiore del muscolo erettore del pelo. Sia la ghiandola che il muscolo sono sempre posti dalla parte dell'angolo ottuso formato dall'asse del follicolo, con la superficie orizzontale dell'epidermide, in questo modo la contrazione del muscolo fa assumere al pelo una posizione verticale. Nel follicolo dalla superficie scendendo in profondità si distinguono :

- OSTIO : uno sbocco sulla superficie cutanea.
- INFONDUBILO : una zona compresa fra ostio e colletto, dove tra pelo e parete del follicolo è presente uno spazio libero, riempito di aria , sebo e detriti cellulari.
- COLLETTO : nel cui punto inferiore sbocca la ghiandola sebacea e termina desquamando , la guaina epiteliale interna.
- ISTMO : una parte intermedia tra colletto e punto di attacco inferiore del muscolo erettore del pelo.
- PARTE PROFONDA : si trova al di sotto dell' istmo stesso, dove alla base del follicolo stesso, è presente un incavatura rivolta verso l'alto, delimitata dalle cellule della matrice, e contenente una struttura connettivale, una specie di gomito di vasi sanguigni e strutture nervose, la "PAPILLA", che ha il compito di nutrimento e il controllo endocrino delle cellule della matrice del pelo.

Sempre nel follicolo dall' esterno verso l'interno si riconoscono :

- GUAINA CONNETTIVALE : che è la più esterna, ricca di vasi sanguigni e terminazioni nervose e formata da strati concentrici e longitudinali di fibre di collagene con numerose cellule.
- MEMBRANA VITREA : diretta continuazione della membrana basale cutanea (rispetto alla quale ha perduto il caratteristico aspetto ondulato).
- GUAINA EPITELIALE ESTERNA : diretta continuazione degli strati profondi dell'epidermide che si invaginano seguendo la membrana vitrea. In corrispondenza della papilla, le cellule che lo compongono assumono le proprie caratteristiche della matrice del pelo. La guaina esterna presenta dal lato in cui il follicolo forma con il piano cutaneo un angolo ottuso, un 'apertura irregolarmente circolare attraverso cui passa il dotto escretore della ghiandola sebacea.
- GUAINA EPITELIALE INTERNA

Formata da tre strati di cellule che originano come quella del pelo, dalle cellule della matrice. Il suo compito è quello di ancorare il capello al follicolo e formare un involucro più rigido rispetto al pelo che contiene in modo da modellarlo ed orientarlo correttamente.

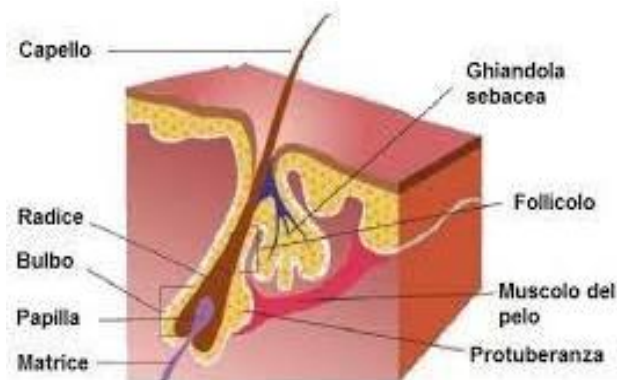


Figura 6. Anatomia del follicolo pilifero

Nel capello o nel pelo sviluppato si distinguono tre parti. La prima è una "esterna al follicolo", visibile STELO o FUSTO, e ha uno spessore nel capello dell'adulto medio di 65-78 micron. La seconda è una "interna al follicolo stesso" fra l'ostio del follicolo e l'attacco inferiore del muscolo erettore del pelo,

RADICE immersa nella cute e quindi normalmente non visibile. La terza è una “sottostante” alloggiata nella porzione più profonda del follicolo, BULBO, caratterizzata alla sua base da due o tre file di cellule sovrapposte a rapida riproduzione che costituiscono la MATRICE. Queste sono le sole cellule capaci di mitosi nel pelo. Le cellule della matrice si riproducono spingendo verso l’alto quelle più vecchie, e durante la risalita a quelle dell’epidermide. Elaborano nel loro interno la cheratina dando al processo di cheratinizzazione, e diventano più rigide. Alcune cellule si cheratinizzano e si induriscono in anticipo rispetto al resto del pelo (cuticola, corteccia e midollo) e così il pelo mentre cresce si modella nella guaina come in uno stampo e assume la sua forma definitiva. Al di sopra delle cellule della matrice, i melanociti hanno il compito di colorare, immettendovi melanina, le cellule che diventeranno la corteccia del capello. Alla fase catagen la matrice degenera e la papilla rimane unita al bulbo mediante una specie di “sacco” formato dalla guaina epiteliale esterna che contiene le ultime cellule prodotte dalla attività mitotica sottoforma di una colonna di cellule epiteliali.

GHIANDOLA SEBACEA

È posta lateralmente al follicolo pilifero e ha il compito di produrre il SEBO, sostanza grassa acida a pH medio 3,5. Il sebo svolge due funzioni principali: la prima è di contribuire, con il sudore alla formazione del film idro-lipidico di superficie, una emulsione acqua/olio che protegge la superficie della cute dalle aggressioni chimiche e batteriche. La seconda invece è di lubrificare e impermeabilizzare la superficie esterna del capello via via che questo si allunga. Sul cuoio capelluto la produzione totale di sebo è di 650-700 mg nelle 24 ore. Il film idrolipidico (emulsione acqua/olio formata dall’unione del sebo con l’acqua del sudore) dopo asportazione con detergente si ricostituisce in un tempo breve (3-6 ore), diversamente la ghiandola sebacea al contrario non sembra aumentare la propria attività rispetto ai valori basali per lavaggi frequenti. Il sebo non ha la possibilità di spostarsi in modo autonomo lungo il fusto del capello. Il fatto che i capelli possano di nuovo ungersi dopo un lavaggio, è dovuto alla riduzione della tensione superficiale tra le tegole cheratiniche della cuticola associata al continuo sfregamento tra i capelli. La migrazione del sebo

aumenta se i capelli vengono continuamente toccati con le mani o pettinati. Nei soggetti con capelli untuosi, il sebo è fluido e ha più alta capacità di migrazione. In questi soggetti l'abbondanza di sebo provoca inconvenienti estetici dovuta dalle sostanze di rifiuto del sudore, e anche dall'applicazione di cosmetici. Le ghiandole sebacee producono sebo durante la vita fetale (vernice caseosa del feto). Attive nei primi mesi di vita, passano in una fase di relativa quiescenza fino ai 9-10 anni di età per riattivarsi all'adrenarca, ritrovando piena attività alla pubertà, con fenomeni patologici dermatologici come l'acne poliforma giovanile. Nelle donne la produzione di sebo diminuisce nella menopausa, mentre per gli uomini diminuisce dopo i 60 - 70 anni.



Figura 7. Ghiandola sebacea

MUSCOLO PILO-ERETTORE

È posto sullo stesso lato della ghiandola sebacea in modo obliquo, dalla parte dell'angolo ottuso formato dall'asse del follicolo con la superficie orizzontale dell'epidermide. Delle due inserzioni quella profonda è sulla guaina epiteliale esterna, a livello dell'istmo, poi sulla parte inferiore del terzo medio del follicolo (bulge), infine sulla parte superficiale si ancora al derma papillare con un sistema di fibre dissociate su un'area vasta. Il BULGE è costituito da multiple formazioni digitiformi che prendono origine da una porzione della circonferenza dell'istmo, e ognuna di queste appendici è connessa ad un fascio del muscolo erettore del pelo. La funzione del muscolo erettore è quella di raddrizzare il pelo, contraendosi, e l'aria che rimane intrappolata tra i peli si riscalda a contatto con

la superficie corporea e protegge la cute dal freddo ambientale. Il muscolo erettore è assente nei peli di tipo lanuginoso (peli fitti e sottili che ricoprono la cute durante la vita fetale).

IL CICLO DEL CAPELLO

La superficie oscillante del cuoio capelluto di un individuo adulto è fra 550 e 650 cm², e la quantità di follicoli per cm² varia con l'età: 1135 alla nascita, 635 a 30 anni, 415 a 60 anni. Nei calvi gran parte dei follicoli scompare, e questi valori possono essere inferiori. Questo rende discutibile la collocazione tra l'alopecia androgenetica fra le alopecie non cicatriziali (defluvio androgenetico). I capelli veri e propri sono in media 160 – 240 per cm², cioè solo un capello su tre è abitato da un vero capello mentre negli altri due è presente un piccolo pelo "vellus". In un giovane adulto il numero totale di capelli varia da 90.000 a 150.000 e scende a 60.000 – 100.000 con l'avanzare dell'età, con diametro medio 65 – 78 micron (meno di 50 micron nell'età senile). Il tasso di crescita normale varia da 0,30 a 0,35 millimetri al giorno. Nel follicolo si alternano cicli di crescita e di riposo, ogni volta che un capello in telogen è caduto, il follicolo ne forma uno nuovo in anagen.

IL CICLO RIPRODUTTIVO DEL CAPELLO (e del PELO)

Questo ciclo riproduttivo viene suddiviso in tre fasi: "ANAGEN", "CATAGEN" e "TELOGEN".

La fase di crescita è "ANAGEN". È suddivisa a sua volta da 6 sottofasi che iniziano con l'avvio dell'attività mitotica delle cellule staminali della zona protuberante, proseguono con la discesa della parte inferiore del follicolo che va a raggiungere la papilla con la colonizzazione della matrice, poi con la comparsa della guaina epiteliale interna e con la comparsa del pelo che si allunga fino a raggiungere e superare l'ostio follicolare. Nell'uomo il periodo Anagen dura in media 2-4 anni, mentre nella donna 3-7 anni. Il capello si allunga di circa 1 cm al mese, ma nella donna può arrivare ad un 1,5 cm. Si comprende come siano diverse le lunghezze massime nei due sessi. Questo capello ben ancorato con le guaine, può essere asportato soltanto esercitando una forte trazione, con trauma accompagnato da dolore.

La fase di progressivo arresto delle varie funzione vitali è "CATAGEN". Inizia con l'attività dei melanociti seguita da quella delle cellule della matrice e poi dalla scomparsa della guaina epiteliale interna. Nella fase successiva la guaina epiteliale esterna forma un "sacco" che circonda le ultime cellule prodotte, e rimane collegato alla papilla da una colonna di cellule residuo della matrice (al microscopio il capello assume il caratteristico aspetto a coda di topo) e questa fase dura in media 15 giorni.

La fase di riposo funzionale è "TELOGEN". Questo è il periodo terminale del ciclo, dove il capello si trova ancora nel follicolo pilifero, ma le attività mitotiche sono completamente cessate. Il capello in Telogen prima di cadere rimane ancora per 90-100 giorni, questo infatti è il tempo necessario perché scompaiano gradualmente i sistemi di ancoraggio con le guaine. Il bulbo ormai atrofico e di aspetto traslucido si presenta tipicamente a "clava" , come una capocchia di spillo alla base del capello, facendo preoccupare spesso il paziente di aver perso la parte vivente (germinativa), che in realtà è rimasta nel bulge in profondità, pronta a dare inizio ad un nuovo ciclo.

Nell'essere umano il ricambio dei capelli avviene a "mosaico", cioè ogni follicolo produce il suo capello indipendentemente da quelli vicini. Il capello in telogen può cadere da solo, oppure essere sospinto fuori da quello in crescita. La quantità dei capelli in anagen o telogen è diffuso il "TRICOGRAMMA". Sulla base di questo esame si afferma che su un cuoio capelluto normale circa l'85% dei capelli è in anagen, il 13-15 % in telogen e l' 1- 2% in catagen. Osservando l'andamento dei telogen nel corso dell'anno, si vede che quel teorico 13-15 % dei capelli in telogen diagnosticato tranquillizzante si ha solo 3 volte all'anno: all'inizio di febbraio, all'inizio di maggio, e fine ottobre. Nel mese di luglio un tricogramma normale dimostra che ben il 30% dei capelli sono in telogen e il 70% in Anagen. La caduta dei capelli avviene solo dopo circa tre mesi dall'inizio della fase telogen e pertanto sarà massima a ottobre e ad Aprile, bassa fra gennaio e febbraio e minima fra giugno e luglio.

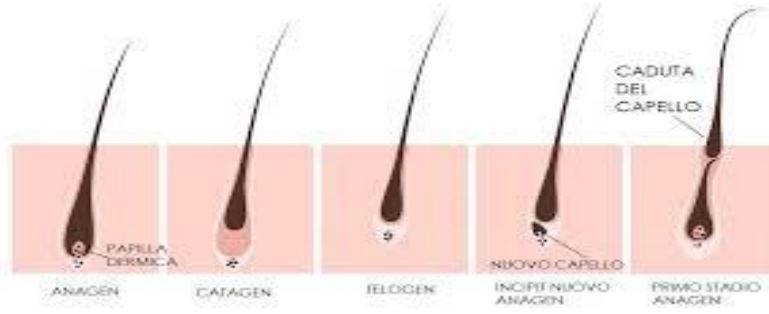


Figura 8. Il ciclo del capello

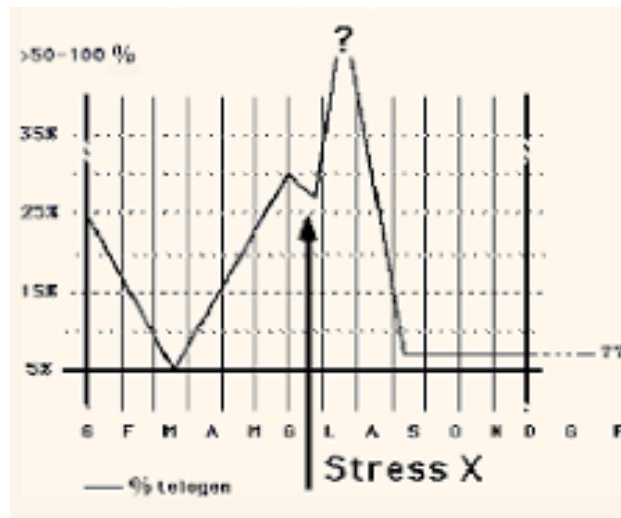


Figura 9. Andamento dei Telogen riscontrabili al tricogramma dopo grave stress acuto

Cos'è l'Alopecia Areata

Il termine "Alopecia" deriva dal greco e significa volpe, animale soggetto alla cosiddetta muta del pelo, un evento biologico fisiologico che avviene nei cambi di stagione. L'Alopecia è infatti, una condizione caratterizzata da una riduzione quantitativa dei peli in una regione del corpo normalmente dotata, la cui frequenza varia dal 2% all'8%. Questa patologia, pur non mettendo a repentaglio la vita del paziente, può avere gravi ripercussioni sul suo equilibrio psichico, condizionandone la vita di relazione. Le Alopecie vengono classificate in "Congenite" ulteriormente suddivise in permanenti e transitorie, e "Acquisite" suddivise in due grandi categorie, quelle "Cicatrizziali" e "Non cicatrizziali", da cui dipende anche l'andamento prognostico della malattia. Infatti, quelle Non Cicatrizziali sono reversibili, a differenza di quelle Cicatrizziali la cui irreversibilità è legata alla distruzione del bulge che è la sede delle cellule staminali del follicolo, il cui ruolo è quello di ricostruirne l'integrità. Nella categoria dell'Alopecie "Non cicatrizziali" vi troviamo una delle forme più comuni: l'Alopecia Areata (AA). L'incidenza oscilla dal 2% al 2,5% della patologia dermatologica e la sua prevalenza è dello 0,1-0,2% con un lifetime risk del 2%. Non ha predilezione di sesso ed insorge sia negli adulti che nei bambini e in ogni tipo di capello. È estremamente rara nei bambini di età inferiore ai 3 anni, e in generale i pazienti colpiti sono di età compresa tra i 20 e i 40 anni circa: il 66% hanno un'età inferiore ai 30 anni, e il 20% dei pazienti supera i 40 anni, e raramente si manifesta dopo i 60 anni. Questa patologia è associata con aumentato rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni, come accade nel 16% dei pazienti.

Le malattie che più frequentemente si sviluppano in questi pazienti sono:

- Lupus Erythematosus (0,6% dei casi)
- Vitiligine (4% dei casi)
- Patologie tiroidee autoimmunitarie (dall'8 al 28% dei casi)
- Anemia Perniciosa e Psoriasi (patologie per cui non è stata specificata la percentuale).



Figura 10. Vitiligine

Numerosi studi condotti in pazienti affetti da atopica o da patologie autoimmuni, hanno dimostrato che queste malattie sono fattori di rischio per lo sviluppo di AA, senza però specificare il rapporto temporale della loro insorgenza. Tra le malattie atopiche vanno incluse l'asma e la dermatite atopica, e sono state riportate in una percentuale che va dal 10% al 60% dei pazienti affetti da AA. L'associazione di queste patologie con l'AA, mostra come alla base del meccanismo patogenetico, ci sia il coinvolgimento sia delle cellule linfocitarie T CD4+ che delle cellule T CD8+ e a dimostrarlo sono le stesse patologie correlate all'alopecia. L'associazione della AA con un'alta prevalenza di patologie mediate da una risposta delle cellule T di tipo CD4+, come ad esempio la Psoriasi che è collegata con i Th1 o la dermatite atopica e il lupus eritematoso determinato da Th1 e Th2, e la presenza di malattie determinate da un meccanismo di tipo CD8+, come la Vitiligine, sono un'ulteriore conferma dei meccanismi patogenetici di tipo immunologico alla base dell'AA. Gli esatti meccanismi patogenetici, le loro modalità e tempistiche di attivazione in relazione a questa malattia rimangono ancora sconosciuti anche se, negli anni, sono state proposte varie ipotesi tra cui quella più accreditata sembra essere riconducibile a una patogenesi autoimmune. Il processo immunitario che conduce alle manifestazioni cliniche di Alopecia è collegato alla perdita del privilegio immunologico del follicolo pilifero in anagen. La frequente associazione con altre affezioni, i reperti variabili biomorali riscontrati nei diversi casi e l'evoluzione imprevedibile, in quanto caratterizzata da remissione e recidive, ne fanno un'entità unica ed eterogenea e la rendono una patologia

estremamente interessante da studiare e approfondire. L'inquadramento dell'AA non è sempre agevole in quanto si può manifestare in maniera variabile da paziente a paziente e l'andamento non è sempre prevedibile. Di solito esordisce con la comparsa improvvisa di una chiazza singola o chiazze multiple totalmente prive di peli, di forma circolare o ovalare, di diametro variabile da 1 a 3 cm, a margini definiti. Nonostante la perdita di capelli sia nella maggior parte dei casi asintomatica, alcuni pazienti riferiscono bruciore, prurito, talvolta manifestazioni di tipo nevralgico e parestesie prima della comparsa della chiazza, sintomi questi aspecifici e difficilmente riferibili, in prima istanza, a questa patologia. Talvolta si assiste alla comparsa di un modesto rossore con edema che rientrano tra le espressioni cliniche della flogosi alla base della malattia. Nelle fasi iniziali di ricrescita i capelli sono spesso depigmentati. Da qui l'ipotesi di un coinvolgimento dei melanociti e dei meccanismi di formazione della melanina. La cute, spesso pastosa alla palpazione, appare liscia, aflegmasica, di colorito bianco latte con note finemente grigiastre e traslucide. Gli sbocchi follicolari appaiono dilatati. Le chiazze si localizzano più frequentemente a livello del cuoio capelluto in sede parietale e temporo-occipitale, ma possono interessare la barba e qualsiasi area del corpo. Possono rimanere stabili per molto tempo o risolversi spontaneamente. Altre volte invece, vanno incontro ad una nuova ripresa evolutiva con un'estinzione tipicamente centrifuga. I segni clinici più importanti di attività della malattia, sono rappresentati dai peli a punto esclamativo e dai peli "cadaverizzati". I primi sono peli corti, tronchi, a 3 mm dall'ostio follicolare, con diametro e colore che si riducono progressivamente in senso prossimale e derivano da un'alterazione transitoria del processo di cheratinizzazione del follicolo. Si è ipotizzato un improvviso blocco delle mitosi dei cheratinociti pilari e della successiva differenziazione delle cellule corticali, processi questi che porterebbero alla fragilità del fusto e una rapida riduzione del suo diametro in senso prossimale fino a un bulbo in telone completamente distrofico. Questo processo a volte, può essere interrotto da una ripresa delle attività follicolari, dando origine clinicamente a fusti con aspetto moniliforme. I peli "cadaverizzati", invece che si riscontrano nelle forme grave di Alopecia, appaiono come punti neri in corrispondenza della superficie cutanea. Non superano, di solito, l'ostio follicolare e la morfologia del fusto è

completamente sovravvertita. Sono facilmente estraibili senza provocare dolore e microscopicamente risultano iperpigmentati. Queste formazioni derivano dall'accumolo di cheratina negli infundibili dilatati dei follicoli piliferi in anagen.

La classificazione clinica dell'AA identifica quattro varianti che si differenziano in base alla pattern di caduta dei capelli:

- AA PROPRIAMENTE DETTA : chiazze singole o multiple che possono interessare il capillizio e/o la barba. Questa forma è caratterizzata dalla presenza di aree glabre, di numero estensione variabili.

- FORMA OFIASICA : Interessa le regioni temporo-occipitali, presenta un decorso serpiginoso con possibile estensione all'interno del cuoio capelluto. È correlata ad una prognosi peggiore, colpisce soprattutto pazienti in età pediatrica, spesso in associazione con atopia e col nevo flammeo nucale. Questo quadro risulta poco responsivo alla terapia. Nell' Ofiasi invertita la localizzazione è a livello fronto-parieto-temporale.

- FORMA TOTALE : interessa l'intero cuoio capelluto.

- FORMA UNIVERSALE : caratterizzata dalla scomparsa di tutti i capelli e l'intero manto pilare.

Altre forme poco frequenti dell'AA :

- FORMA RETICOLARE : caratterizzata dalla contemporanea presenza di chiazze in fase attiva e di altre in regressione.

- FORMA DIFFUSA O INCOGNITA : pattern di diradamento annessiale non in chiazze ma diffuso, a tipo telogen effluvium.

- FORMA PERINEVOIDE : chiazza alopecica attorno a un nevo melanocitico.

Accanto a questa classificazione si considera valida, soprattutto da un punto di vista prognostico la "Classificazione di Ikeda", formulata nel 1965 e prevede 4 tipi di Alopecia:

- TIPO COMUNE (83%) : molto frequente, esordisce nella tarda adolescenza o nei primi anni della vita adulta. Ha decorso inferiore ai 3 anni, regressione delle chiazze in meno di 6 mesi. Solo il 6% evolve verso un alopecia totale.
- TIPO ATOPICO (10%) : esordisce quasi sempre nell'infanzia, si associa a diatesi atopica, ha un decorso prolungato. Il 75% dei pazienti sviluppa un alopecia totale.
- TIPO IPERTENSIVO (4%) : colpisce giovani adulti con una predisposizione alla ipertensione ed evolve rapidamente in alopecia totale.
- TIPO MISTO O COMBINATO O AUTOIMMUNE (3%) : associato a malattie endocrine autoimmuni (tiroidite di Hashimoto, diabete mellito di tipo I , morbo di Addison) esordisce dopo i 40 anni, ha decorso persistente ed evoluzione nel 10% dei casi verso l'alopecia totale.



Figura 11. Evidente caso di Alopecia Areata

PERCHE' L'ALOPECIA AREATA è areata?

È difficile capire perché è areata, ma possiamo cercare di intuirlo. Il follicolo è tanto più suscettibile ad una noxa patogena quanto maggiore è la sua attività mitotica. L'evento patogeno che provoca la caduta di capelli nella AA colpisce solo i follicoli in anagen, la fase più vulnerabile del ciclo. Nell'AA si osserva che i follicoli colpiti mantengono l'attività ciclica senza però riuscire a completare la loro fase di crescita. Si è ipotizzato che l'AA colpisca solo i follicoli che si trovano simultaneamente in quella sottofase dell'Anagen con la più alta attività mitotica. La distribuzione topografica dei follicoli in

questa fase al momento dell'evento patogeno, condizionerebbe la forma della chiazza. Questa ipotesi è suffragata, come già accennato, dalla constatazione clinica che l'AA è rara nei pazienti con alopecia androgenetica, nei quali l'anagen è di breve durata ed il ciclo follicolare accelerato. Se poi pensiamo come i peli sono organizzati in "unità o isole follicolari", gruppetto di 3-7 follicoli, separato dalle isole vicine da fasci connettivali ed epiteliali, e valutiamo come il ciclo di ogni pelo umano sia individuale ma a mosaico nell'ambito della sua unità follicolare e come ogni unità follicolare, in ogni zona pelosa, abbia vita autonoma, ben distinta, regolata da ormoni paracrini interni all'isola ma anche provenienti dalle isole vicine e, via via, sempre più lontane si può intuire perché l'AA è "areata".

Ipotesi eziopatogenetiche dell'alopecia areata

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La lesione iniziale di Alopecia Areata, è nei casi più caratteristici, una chiazza circoscritta totalmente glabra e liscia. La superficie della chiazza è bianca o più raramente rosea, soprattutto nelle fasi iniziali, liscia e senza squame. Nei margini possono essere presenti capelli a punto esclamativo e peli cadaverizzati. I primi sono peli corti (2- 4 mm dall'ostio follicolare) con diametro e colore che si riducono in senso prossimale. I secondi sono piccoli punti neri, a livello della cute alopecica, dovuti all'accumulo di cheratina, sebo e melanina a livello degli infundibili dilatati dei follicoli piliferi. Entrambi venivano considerati un segno di attività della malattia, ma i primi sono capelli con bulbo in telogen e quindi il processo che li ha causati può risalire a diverse settimane prima, senza contare che in alcuni casi si può assistere al fenomeno della "rivalizzazione" del pelo a punto esclamativo. Capita di osservare in soggetti, in fase di remissione spontanea , o sotto terapia steroidea, capelli con aspetto distale a clava , ma più lunghi di quelli tipici e con radice in anagen normale o leggermente distrofica. Va considerato quindi un segno prognostico positivo, è importante anche perché ci conferma che l'induzione del catagen anche nell'AA , come visto in chemio o radioterapia è un fenomeno reversibile. Ai bordi delle chiazze i capelli possono essere estratti con bulbi in telogen o spezzati in anagen distrofico nelle fasi acute, e questo corrisponde al dato istopatologico dell'infiltrato linfomononucleare che avvolge a sciame d'api la porzione bulbare del follicolo. Sono generalmente assenti sintomi soggettivi, ma alcuni pazienti lamentano prurito, sensibilità o parestesie dolorose, immediatamente precedenti lo sviluppo di una nuova lesione. La chiazza iniziale può guarire in pochi mesi, ma possono apparire nuove chiazze dopo un intervallo di 3- 6 settimane, anche mentre la prima va in remissione. Le nuove lesioni non sono spesso da considerare recidive, ma sono coeve rispetto alle prime, conseguenza di un ritardato Telogen Effluvium rispetto all'Anagen Effluvium, che ha interessato le prime lesioni. In alcuni casi la perdita iniziale di capelli è diffusa e un alopecia totale del cuoio capelluto si può verificare nel giro di 48 ore. Quando inizia la

ricrescita dei capelli essi all'inizio sono all'inizio solitamente sottili e non pigmentati e poi riprendono il loro calibro e colore gradualmente. Questo fenomeno prende il nome dalla regina Maria Antonietta , e si verifica spesso in circostanze drammatiche , quando un grave stress induce un Alopecia Areata acuta. L'estensione dell' alopecia lungo i margini del cuoio capelluto è conosciuta con il termine di "OFIASI", perché il serpeggiare che essa fa lungo il bordo del capillizio ricorda la figura di un serpente. La definizione di Alopecia Areata Totale viene applicata ai casi di una totale o quasi totale perdita di capelli, mentre quella di Alopecia Areata Universale, si riferisce ai casi in cui vengono persi anche tutti i peli del corpo. L'AA può rimanere confinata a singole chiazze del cuoio capelluto o della barba, o ad una estremità o sulle ciglia o sopracciglia di un occhio soltanto, zone con anagen di breve durata e telogen relativamente lungo e quindi meno suscettibili a una patologia che dovrebbe interessare i peli anageni e più alto indice mitotico.



Figura 12. Peli a punto esclamativo e peli cadaverizzati

FORME ATIPICHE DI ALOPECIA AREATA

L'AA raramente può presentarsi in forme atipiche, spesso fonte di errori diagnostici. Le più rare sono le forme Androgenetica-like, che si osservano nei casi in ricrescita, con pattern maschile o femminile. Spesso si tratta di pazienti precedentemente trattati con steroidi sistemici. Altra forma rara è la "Ophiasis". Si tratta di un AA che invece di partire ai bordi del cuoio capelluto, si espande a partire dalle aree centrali. Casi di Ophiasis con pattern di ricrescita particolare detto "targedit", cioè con ricrescita concentrica a figura di bersaglio. Si è ipotizzato che potrebbe rappresentare l'aspetto

speculare dell'espansione ad "onda patologica centrifuga", che Eckert ha identificato nel meccanismo di espansione delle chiazze alopeciche. La forma che pone più problemi diagnostici e nosologici oltre che patogenetici è l'Alopecia Areata diffusa o incognita. Si presenta con un diradamento diffuso a lunga durata, senza chiazze alopeciche, che interessa tutto il cuoio capelluto. Con l'esame dermatoscopico si osservano capelli miniaturizzati, e a livello istologico si può osservare che infiltrati infiammatori e capelli miniaturizzati possono coinvolgere compartimenti staminali.



Figura 13. Ofiasi

ALTERAZIONI CLINICHE ASSOCIATE

- UNGHIE

L'AA si accompagna spesso anche ad alterazioni ungueali, a dimostrazione che la noxa patogena che colpisce i peli, può colpire anche altre strutture cheratinizzate come unghie, più frequentemente nelle forme gravi. L'incidenza della distrofia delle unghie varia da più del 60% al 2-3% dei casi, dipendendo dalla diligenza con cui queste alterazioni vengono cercate, ma essa dipende anche dalla gravità dell'alopecia areata. I danni ungueali possono presentarsi in vario modo. Il "pitting" è l'alterazione più comune, cioè depressioni copuli formi disposte a "ditale da cucito". Delle volte si osservano anche avvallamenti trasversali, in relazione ad una noxa patogena più forte che ha agito in uno spazio di tempo ristretto. In un numero valutato di pazienti intorno al 3%, l'AA si associa ad onicopatia grave che coinvolge tutte e venti le unghie "twenty nail dystrophy" oppure

“trachionichia”. Qui la lamina ungueale assume un aspetto simile a quello di una superficie scartavetrata. La trachionichia è più frequente nei bambini ed il suo esordio può precedere o seguire quello dell'AA anche di anni ed il suo decorso non appare quindi legato a quella dell'Alopecia Areata. La trichionichia ha comunque un andamento benigno e tende ad una lenta regressione spontanea nel giro di qualche anno.



Figura 14. Leuconichia



Figura 15. Trachionichia

- OCCHI

Ci sono molti casi descritti di una associazione tra gravi forme di Alopecia e cataratta e in due di cinque casi adulti una rapida diminuzione della vista coincideva con episodi di alopecia improvvisa e diffusa. In un ampio studio alterazioni della cornea e della retina si sono dimostrate più frequenti nei pazienti con AA, soprattutto atopici e con altre forme di autoimmunità, rispetto ai controlli. Se ne deduce che tutti i pazienti affetti da AA, indipendentemente dalla forma e dall'estensione, andrebbero sottoposti a consulenza oculistica.

ALTRE ASSOCIAZIONI

Vi troviamo l'associazione dell'AA con Atopia (25% -40% dei casi), vitiligine (5% dei casi) e varie alterazioni immunoendocrine, soprattutto tiroidee (25% dei casi) dovrebbe sempre essere ricercata nel paziente e nella sua famiglia. Sono riferite altre associazioni correlabili a vari processi, come il ritardo di crescita, criptorchidismo, ipogonadismo. L'AA associa Vitiligine, Uveite, disturbi uditivi ed

interessamento menigeo. Attualmente questa sindrome è considerata una patologia autoimmune cellulo-mediata, avendo come bersaglio i Melanociti di tutti i distretti interessati, diretta contro proteine collegate alla Tirosinasi. Nella sindrome Poliendocrina autoimmune l'AA può trovarsi incostantemente associata a iposurrenalismo, tiroiditi e vitiligine. La malattia è dovuta a mutazioni del gene FOXP3 che si trova sul cromosoma X. Questo gene è espresso ad alti livelli nel timo, nella milza, nei linfonodi, ma soprattutto nei Linfociti CD4+ CD25+ con attività T-regolatoria.

ETIOPATOGENESI

- Infezioni

Abbandonata l'ipotesi patogenetica fungina e batterica si sono fatti avanti nel ruolo di agente etiologico i virus, che porterebbero con la malattia con meccanismi simili a quelli imputati nella patogenesi di altre malattie autoimmuni a possibile eziologia virale (diabete tipo I). Il concetto base è quello del mimetismo molecolare, ma non ci sono dati conclusivi.

- Fattori Immunologici

Molti riscontri si basano sul fatto che l'AA sia una malattia autoimmune. Negli ultimi decenni si è evidenziato il ruolo delle popolazioni linfocitarie, che mostravano variazioni sia del numero totale dei T linfociti che delle loro sottopopolazioni linfocitarie nel sangue periferico. È stato osservato che le sottopopolazioni linfocitarie e le immunocitochine, variavano nelle diverse fasi della malattia, possibili spie dell'attività locale dei processi patologici. I linfociti CD8 attivati rappresenterebbero i veri effettori citotossici del danno follicolare, coadiuvati dai CD4 indispensabili nell'innescare del processo autoimmune. Un fattore importante che può giocare un ruolo nella patogenesi dell'AA è in effetti il cosiddetto "privilegio immunitario" del follicolo pilifero. Questo significa che il sistema immunitario non è in grado di conoscere tutti gli antigeni presenti nel follicolo pilifero, perché "sequestrati" in posizioni non accessibili alle cellule infiammatorie capaci di vederli, e per l'assenza,

in condizioni normali, degli antigeni di istocompatibilità di I e II classe, e di cellule dendritiche in grado di presentare neoantigeni. Nell'AA in fase attiva è invece frequente il riscontro di numerose cellule dendritiche disposte alla periferia e nel contesto dei follicoli piliferi affetti, soprattutto nella porzione bulbare, che rappresenta la principale area target in questa patologia.

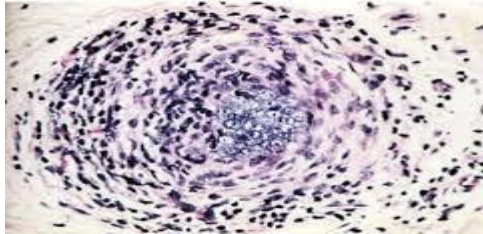


Figura 16. Alopecia Areata (lesione recente) infiltrato linfocitario perifollicolare

- Fattori Psicologici

Da tempo che resoconti aneddotici attribuiscono lo scatenamento o l'aggravamento dell'AA allo stress. Recenti studi hanno dimostrato la maggiore frequenza di eventi stressanti, per lo più familiari nei pazienti affetti da AA, soprattutto donne. Altri studi hanno dimostrato che sebbene gli effetti di stress psico-sociali possano essere in causa sia negli adulti che nei bambini, non vi è nessuna correlazione tra gravità dell'alopecia, stato psicologico del paziente, e intensità dello stress subito, ma il fattore più importante e stressante sembra essere quello estetico. Sembra invece essere più frequente il riscontro di traumi infantili nei pazienti adulti affetti da AA. Questo è un fattore molto importante poiché si è visto proprio che è nell'età infantile che l'organismo tara il suo asse ipotalamo-ipofisi-surrene, nei confronti dell'adattamento e quindi della sensibilità agli stress. Disturbi psichiatrici minori come ansia e depressione, sono stati riscontrati in una percentuale tra il 33% ed il 93% dei pazienti e sembrano essere secondari alla patologia dermatologica. Questi disturbi possono persistere per anni, anche in caso di guarigione dell'AA. Disturbi psichiatrici maggiori possono essere presenti nell'11% dei casi. Una indagine sui disturbi della personalità di questi pazienti, ha dimostrato in essi la difettosa capacità di stabilire rapporti interpersonali positivi e di

verbalizzare le emozioni, forse legati ad un ridotto sostegno sociale a loro dedicato e alla maggiore frequenza di traumi infantili.

- DISTURBI DEL SONNO

I pazienti con AA presentano molto spesso una personalità con tratti nevrotici, hanno disturbi del sonno e quasi costantemente dormono troppo poco, anche se di solito sono restii ad ammetterlo e devono essere interrogati in proposito. Non è ben chiaro e ancora discusso il ruolo svolto dai fattori stressogeni, emotivi e caratteriali. Gli stessi pazienti dimostrano molto spesso alterazioni dei bioritmi circadiani di base (luce-buio, sonno-veglia sono i ritmi di guida), come il bioritmo dell'ACTH e del cortisolo. Sono pazienti che la notte spesso non lavorano, studiano, leggono, giocano, si divertono e non dormono abbastanza. Nell'ultimo decennio numerosi dati clinici e sperimentali hanno dimostrato la sensibilità del sistema immunitario nei confronti di eventi emozionali e stressanti e la possibilità che questi possano influenzare sia l'immunità cellulomediata che anticorpo mediata.

- FATTORI NEUROIMMUNOLOGICI

Il sistema nervoso periferico sensitivo e simpatico, possono produrre neuro mediatori che modulano l'infiammazione e i processi proliferativi. Sono da ricordare i riscontri di danni alle fibre nervose simpatiche dell'AA. L'eccesso delle catecolamine circolanti sotto stress, dimostrato nell'AA dai loro metaboliti urinari può portare all'aumento del numero e dell'attività delle cellule Natural Killer, evento dimostrato nelle forme più serie di AA. Poi vi troviamo la sostanza P (piccola molecola di natura proteica che svolge la funzione di neurotrasmettitore) che è in grado di indurre il catagen attraverso la degranolazione dei mastociti perifollicolari nel modello murino del telogen Effluvium da stress.

ASPETTI PSICOSOMATICI NELLE ALOPECIE

- LO STRESS, LE EMOZIONI E LA PELLE

L'AA è la forma di alopecia su cui si è massimamente rivolta l'attenzione della ricerca psicosomatica in epoca moderna, la nostra inclusa dal 1955 al 1963. Nel 1984 si sono rivisti alcuni termini in una monografia di dermatologia psicosomatica. E nel 1991 alcune linee di ricerca alla quale ci si riferisce oggi. Dal punto di vista clinico-evolutivo il ricercatore in ambito psicosomatico, parte dalle note caratteristiche, sempre riconfermate, della sindrome. Esse possono essere riassunte così :

1 insorgenza, caratteristiche cliniche, estensione, decorso, evoluzione verso la guarigione e risposta alla terapia variano da soggetto a soggetto (responders e non responders) e se pur meno frequentemente, nello stesso soggetto da periodo a periodo.

2 la reattività emozionale di base del soggetto, le sue variazioni e i life stress events, inclusi quelli correlati al vissuto relativo, alla presenza e alla minaccia dell'alopecia, che influiscono in misura variabile sulle prime.

Le conclusioni sui gruppi di casi di Alopecia Areata tratte in modo trasversale con le varie metodologie d'indagine psicologica, appaiono se pur suggestive per il riscontro percentuale di implicazioni psicologiche rispetto a soggetti sani, spesso discutibili proprio per l'estrema variabilità nel tempo delle caratteristiche della casistica. Oggi la ricerca del settore interdisciplinare della medicina psicosomatica si sta sempre più orientando anche in senso biologico e dermatologico, e l'Alopecia Areata sembra prospettare un caso di precisazione biologica, secondo quanto era auspicato da sempre. Le ricerche sui neuro peptidi tissutali stanno portando contributi interessanti, un promettente intreccio patogenetico, forse collegabile appunto con le ricerche proprie, di questa nuova dermatologia psicosomatica biologica.

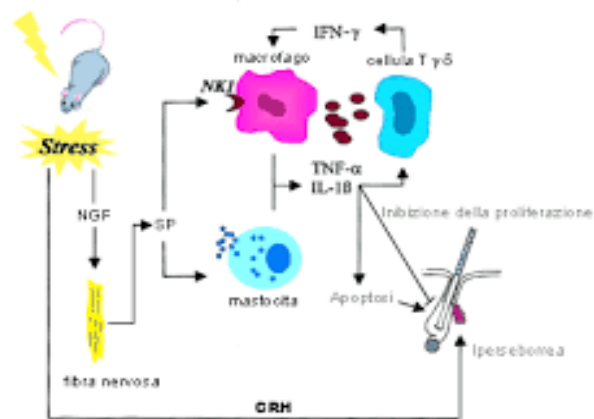


Figura 17. Alopecia Psicogena

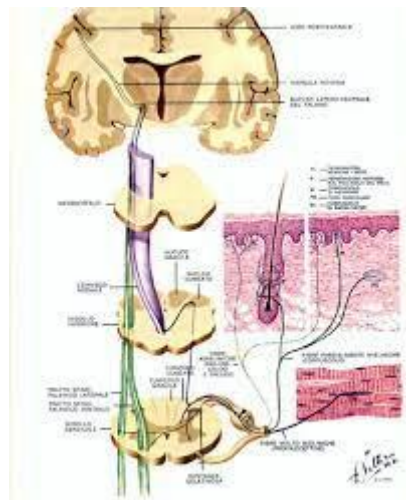


Figura 18. Sistema nervoso e cute

- INFIAMMAZIONE NEUROGENA

Da tempo si dice che lo stress sia causa di perdita di capelli sebbene non vi sia una dimostrata evidenza. In soggetti sotto stress un diradamento diffuso è spesso visibile nell'area post frontale fin quasi al vertice. È un dato di fatto , noto a tutti coloro che si occupano attivamente di capelli, ma

come questo avvenga non è chiaro a nessuno. Marino Salin parlava di incidenza nervosa. Oltre a quella classica esiste una via alternativa, periferica e cutanea, nella risposta allo stress. Questa passa attraverso una catena di neuro peptidi, neurotrasmettitori , e ormoni che liberati dai plessi nervosi

cutanei, hanno effetto diretto sulla pelle : il “ Nerve Growth Factor”, la “Sostanza P” e la “Catecolamine” sono i mediatori chiave degli effetti inibitori sulla crescita dei capelli indotta dallo stress. Il follicolo del capello possiede un ricco plesso nervoso. È importante sapere che questo plesso nervoso follicolare è in connessione diretta con il giro post centrale della corteccia celebrale.

Vi troviamo da una parte il “PLESSO SENSITIVO” sotto stimolo del Nerve Growth Factor, che aumenta sotto stress, è in grado di liberare Sostanza P. Questa sostanza ritenuta importante come accenato prima , porta ad un quadro videodermatoscopico e del follicolo pilifero, abbastanza suggestivo, come un alone eritematoso ed infossato, che circonda gli infundibili del capello(infiammazione neurogena). Poi invece c'è il “PLESSO SIMPATICO” sotto stress, è in grado di liberare “noradrenalina” negli spazi intercellulari. La noradrenalina inibisce o blocca a cascata tutto il sistema della chinasi e con esso la glicolisi. L'effetto visibile della liberazione di noradrenalina a tutti noto è l'orripilazione. Ma se nel sistema c è eccesso di tono adrenergico, c'è anche vasocostrizione, ischemia, ipossia dove la glicolisi conduce alla formazione di acido lattico. L'acido lattico è presente nel sudore ed ha , con l'acido glutammico e con l'acido aspartico una funzione di tampone.

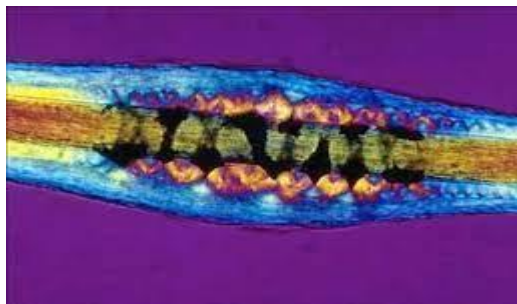


Figura 19. Acido lattico

La funzione di acido lattico nell'epidermide che è dotata di enzimi specifici della glicolisi e del ciclo di Krebs (che ha un pH ideale di 7,35) diventa lento ed incapace di smaltire l'acido piruvico, così l'acido

lattico, analogamente a quello che avviene in un muscolo ipossico e affaticato, si accumula. A variazioni del pH conseguono variazioni nella composizione degli acidi grassi della superficie. Poi vi troviamo lo "SQUALENE", un idrocarburo che si forma da acido lattico e trigliceridi. Dallo squalene si forma il colesterolo e nell'epidermide la biosintesi lipidica è molto attiva, tanto che soltanto l'epidermide riesce a convertire l'acetato C14 in colesterolo usando come precursore appunto lo squalene. Un degrado delle guaine del capello è osservabile nell'AA. Questo danno in passato attribuito a Tricologi non medici. Al microscopio in luce polarizzata, in un alto numero di capelli estratti per il tricogramma, vi è un danno al sistema di ancoraggio della guaina interna. Secondo Marino Salin è l'acido lattico che provoca un danno caustico alla guaina interna, che appare come sollevata dalla cuticola del capello.

Nella zona di espansione della AA si rinvengono costantemente danni alla guaina epiteliale interna di tutti i capelli e il danno della guaina appare essere il segno più precoce dell'AA. Ipotizziamo che il danno iniziale dell'AA possa essere a livello della guaina epiteliale interna. Questa ipotesi ci permette di comprendere come un AA possa svilupparsi in poche ore, fatto non conciliabile con una stretta patogenesi autoimmunitaria. I capelli colpiti dalla malattia, dopo la distruzione del sistema di ancoraggio delle guaine, cadono sia in anagen che in catagen. I capelli tentano senza riuscirci, di rifugiarsi in telogen, stadio in cui la noxa patogena all'origine della malattia non può più colpire.

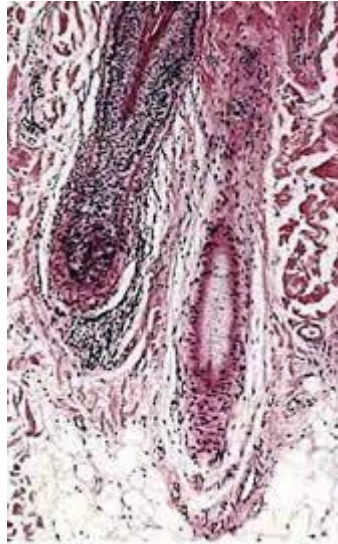


Figura 20. Follicoli in Anagen assottigliati, superficializzati, allogati nel derma invece che nell'ipoderma

L'autoimmunità entrerebbe in gioco solo nella cronicizzazione della malattia, se questo non avviene si ha un Telogen Effluvio.

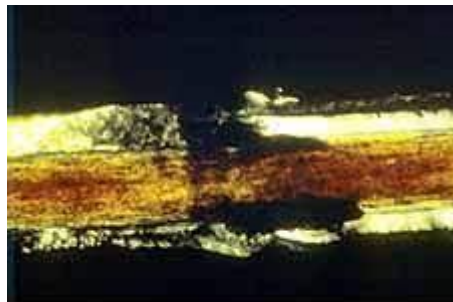


Figura 21. Squalene

ASPETTI ISTOLOGICI DELL' ALOPECIA AREATA

L'aspetto istologico più precoce nella AA è rappresentato dalla presenza di Cheratinociti necrotici nella parte profonda del follicolo. I cheratinociti necrotici sono presenti a livello della matrice e della guaina epiteliale interna ed un denso infiltrato di Linfociti, ed è evidente intorno ai bulbi ed ai follicoli in anagen. L'infiltrato linfocitario testimonia la natura autoimmune della malattia. La zona

coinvolta è a livello profondo, il bulge non viene interessato, per questo motivo la malattia, per quanto aggressiva non distrugge il follicolo. Invece i follicoli in catagen, sono assottigliati, superficializzati, alloggiati nel derma invece che nell'ipoderma. Tra i follicoli in catagen sono presenti tratti fibrosi, il denso infiltrato linfocitario intorno alla parte profonda dei follicoli coinvolge matrice e guaina interna. L'infiltrato linfocitario follicolare e perifollicolare è patognomonico dell'AA e senza questo non si può porre diagnosi istologica. I catagen cadranno come tali e il nuovo anagen è aggredito da linfociti, qui comincia la cronicizzazione della malattia, l'autoimmunità impedisce lo sviluppo dei nuovi anagen nel momento in cui si formano le guaine. L'anagen abortisce fra lo stadio 3 e 4. Dentro ogni follicolo c'è un tratto fibroso, in cui sono presenti capillari dilatati e disposti parallelamente. In questi tratti fibrosi sono ancora presenti linfociti, indice di attività della malattia, successivamente questi infiltrati di linfociti scompariranno e si svilupperanno spirali di fibroplasia al posto delle vecchie papille follicolari e delle membrane vitree corrugate che risiedono nel derma, finché né papille e né bulbi saranno più presenti.

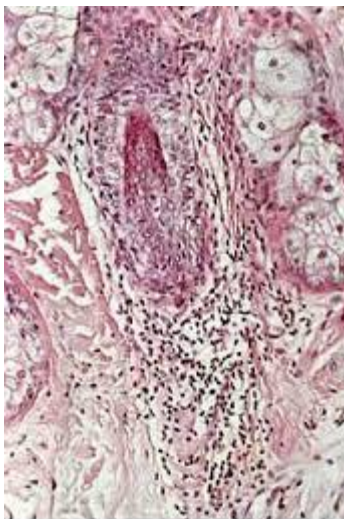


Figura 22. Un nuovo Anagen "aggredito" dai linfociti

TARGET DELLA MALATTIA

È ancora incerto quale sia il target della malattia:

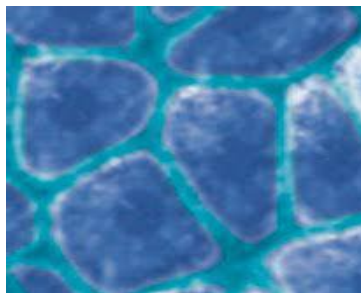


Figura 23. Cheratinociti

I) CHERATINOCITI

Alcuni autori ritengono che il danno colpisca primitivamente i Cheratinociti della matrice che danno origine alla corteccia del pelo.

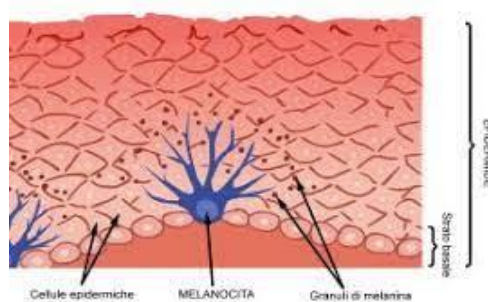


Figura 24. Melanociti

II) MELANOCITI

Altri autori ritengono possibile un ruolo dei Melanociti, i quali sono presenti a livello della matrice del pelo solo durante la fase Anagen, scomparendo quando il follicolo entra in catagen e tornando evidenti solo alla successiva ripresa dell'attività follicolare. Si potrebbe pensare ad una comunicazione paracrina tra Cheratinociti e Melanociti con un potenziamento vicendevole. Questo aiuta a capire come i peli ricrescono bianchi alla risoluzione della malattia.

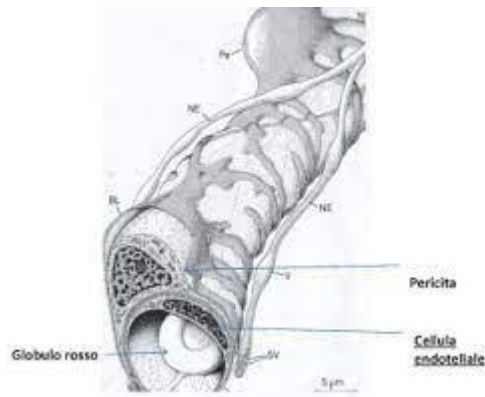


Figura 25. Cellule Endoteliali

III) CELLULE ENDOTELIALI

Altri autori ritengono che le cellule endoteliali del plesso vascolare vengano primitivamente colpite dal processo autoimmune con passaggio negli spazi perivascolari dei leucociti mononucleati.

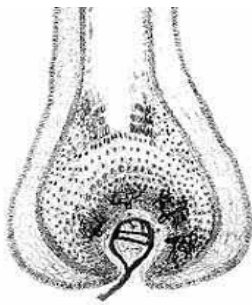


Figura 26. Papilla dermica

IV) PAPPILLA DERMICA

Altri autori ritengono che la papilla dermica sia il target della malattia avendo riscontrato alterazioni a carico dei proteoglicani della matrice extracellulare della papilla nei follicoli colpiti.

Si ritiene che il danno primitivo della malattia sia a livello delle cellule delle guaine, in particolare a livello della guaina epiteliale interna. I capelli, o i peli colpiti dalla malattia, dopo la distruzione delle guaine, per un danno metabolico che porta a produzione prima di acido lattico poi di squalene, cadono per lo più in catagen. Quindi non cadono in anagen come si è sempre scritto e detto. Quella quota di capelli che cade in Anagen avrebbe avuto un danno delle guaine, di tale entità da non

permettere al follicolo neppure il tentativo di fuga, attraverso il catagen verso il telogen. Questo dimostra in accordo con le osservazioni istologiche che sempre hanno mostrato un netto aumento della quota dei capelli catagen ai bordi di espansione di una AA.

- CITRULLINA

L'antigene contro cui è rivolta la risposta autoimmune potrebbe essere la "Citrullina". È un alfa amminoacido non essenziale, ovvero sintetizzabile dall'organismo umano. Fu isolata per la prima volta dal cocomero in latino *citrullus* da cui prese il nome. Il test basato sul dosaggio di anticorpi anti citrullina, è un indice altamente specifico (>90%) per la diagnosi di artrite reumatoide. Secondo questa ipotesi l'AA si mostrerebbe così strettamente imparentata con il Telogen Effluvium in cui sono presenti gli stessi danni metabolici – microscopici.

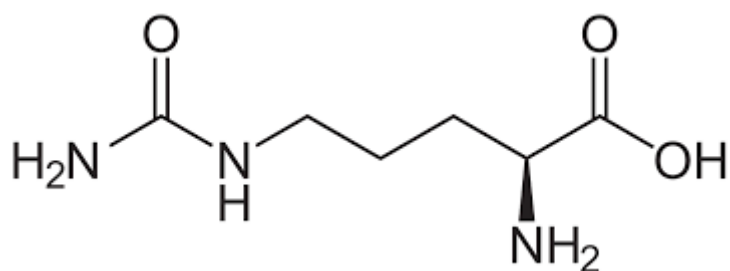


Figura 27. Citrullina

PATODINAMICA

Molti tentativi sono stati fatti per stabilire la sequenza degli eventi follicolari nella formazione dell'AA. Eckert e coll. studiarono capelli strappati da una serie di zone concentriche. I loro risultati confermano precedenti supposizioni che l'AA cominci con un anticipo della fase telogen dei follicoli in un punto focale da cui questo processo si diffonde verso l'esterno ad ondate. Comunque le variazioni osservate nel numero di capelli normali in telogen, di capelli distrofici e di capelli a punto esclamativo possono essere meglio interpretati, se si postula che i follicoli possano interpretare in tre differenti modi al trauma patologico, secondo l'intensità di quest'ultimo. In base alla sua gravità

esso danneggia e indebolisce i capelli nella zona cheratogena, e allo stesso tempo può far precipitare il follicolo verso la fase catagen . Questi capelli si spezzano quando la zona cheratogena si estende a pochi millimetri dalla superficie del cuoio capelluto e successivamente vengono espulsi come peli a punto esclamativo . Alternativamente un follicolo può semplicemente precipitare in normale catagen e successivamente cadere come capello a clava. Questi follicoli possono poi produrre capelli in anagen distrofico con peli più sottili, malformati o vello. Infine è possibile che alcuni follicoli risultino danneggiati a tal punto da andare incontro ad alterazioni distrofiche tali da arrestarsi in fase anagen 3 o 4, quando iniziano la cheratinizzazione delle cellule precorticali e la melanogenesi, dando origine a cicli abortivi consecutivi (peli "nanogen"). Sembra che l'AA colpisca solo i follicoli che si trovano in una ristretta sottofase anagenica, quella a maggiore attività mitotica. Nell'uomo questa evenienza può verificarsi soprattutto in soggetti con pochi peli in telogen ed in regioni in cui l'anagen è più lungo. Ciò spiega come l'AA sia più rara nei pazienti con alopecia androgenetica, nei quali l'anagen è di breve durata, e come la localizzazione in zone ad anagen più breve (nuca ,regioni temporali, e peggio, pube e sopracciglia) abbia una prognosi peggiore. La durata della noxa condiziona così l'espansione dell'alopecia, alle altre aree corporee con telogen prolungato. Tuttavia non si verifica quasi mai un danno permanente del follicolo pilifero nonostante essa vada incontro ad una serie di fenomeni degenerativi più o meno rilevanti. Il meccanismo patogenico dell'AA consiste sostanzialmente in un danneggiamento dei Melanociti e dei Cheratinociti della matrice del pelo, che dovrebbero differenziarsi verso il fusto. Si può sottolineare che l'AA non rappresenta la malattia in sé, ma la conseguenza del tentativo del follicolo pilifero di proteggersi da un danno più grave attraverso una " fuga in telogen", che invece manca nelle più rare forme a tendenza cicatriziale. L'istopatologia dell'AA varia secondo la fase della malattia o della zona in cui viene eseguito il prelievo. Nello stadio acuto, quando i capelli cadono per la prima volta, si osserva un elevato numero di follicoli in catagen-telogen con un infiltrato linfocitario localizzato al di sotto del follicolo stesso, nella sede occupata durante l'anagen. I follicoli in anagen , eventualmente presenti, possono essere sia di dimensioni normali , con il bulbo situato nell'ipoderma, che di piccole

dimensioni con bulbo superficializzato e denso infiltrato peribulbare costituito soprattutto da Linfociti T. I linfociti CD 8 e i macrofagi tendono ad infiltrare ed a scompaginare il bulbo pilifero aggredendo Cheratinociti e Melanociti della matrice del bulbo pilifero. Molti linfociti T dell'infiltrato presentano marker di attivazione. Cellule di Langerhans e dendritiche infiltrano le porzioni prossimali del follicolo e potrebbero giocare un ruolo sia nello scatenamento che nel mantenimento della patologia. I cheratinociti della matrice e precorticali esprimono antigeni HLA di prima e seconda classe e la molecola di adesione ICAM-1. Quest'ultima è espressa insieme a VCAM-1 ed ELAM-1 anche sugli endoteli dei capillari bulbari e queste, tutte insieme facilitano la migrazione delle cellule infiammatorie verso i loro target follicolari. Depositi di Complemento ed Immunoglobuline sono presenti incostantemente nelle lesioni alopeciche, apparentemente in maniera non differente da quanto osservato in controlli sani. È possibile il riscontro di infundiboli dilatati contenenti ammassi di cheratina che costituiscono il corrispettivo istologico dei peli cadaverizzati e degli yellow dots. Nelle chiazze alopeciche presenti da lungo tempo e nei pazienti con alopecia totale o universale, il reperto più comune è costituito dalla presenza di follicoli nelle fasi dell'anagen (fasi 3 e 4) con un infiltrato linfomonocitario peribulbare a "sciame d'api. Si possono osservare follicoli in telogen di piccole dimensioni, spesso privi dei peli a clava. Di solito i follicoli tipicamente superficializzati, presentano una densità normale. Nelle aree di ricrescita iniziale si notano follicoli in anagen di maggiori dimensioni contenenti un sottile fusto senza midollo. In rari casi è possibile osservare una notevole riduzione della densità follicolare con progressiva distruzione dei follicoli che risultano sostituiti da tessuto fibroso. Una menzione merita il ruolo dei mastociti nell'AA, dove si affianca il "fenomeno di Koebner" di questa patologia. Nella fase attiva (di espansione) della malattia i primi eventi che si verificano sembrano essere a carico dei Mastociti periannessiali: i primi presentano evidenti fenomeni di degranolazione in stretta prossimità delle guaine del follicolo pilifero. Le comuni metodiche per evidenziarli mostrano una metacromasia diffusa perilesionale, mentre altre metodiche dimostrano il loro incremento numerico e la loro degranolazione, che porta come conseguenza quello stato di imbibizione tissutale una volta definito "Pseudomixedema" che

conferisce l'aspetto pastoso della cute alopecica. L'attivazione Mastocitaria, può essere conseguenza di molteplici stimoli: allergici, fisici, nervosi, infettivi, psichici, così dando ragione della molteplicità dei trigger finora identificati come agenti scatenanti.

IL FENOMENO DI KOEBNER NELL'ALOPECIA AREATA

Heinrich Koebner descrisse per la prima volta nel 1872 il fenomeno che porta il suo nome. Si tratta della possibilità che un trauma fisico possa indurre lesioni caratteristicamente psoriasiche in un paziente già affetto dalla malattia. Successivamente il termine "fenomeno di Koebner" o "Isomorfismo Reattivo" fu utilizzato dai clinici in altre patologie in grado di presentare nuove lesioni in sede di trauma o altri stimoli nocivi. Nell'AA abbiamo riscontrato la comparsa di chiazze conseguenti a traumi fisici, ma anche microtraumi (indumenti, occhiali, fermagli) sono in grado di far comparire o mantenere chiazze alopeciche nelle aree interessate. Come nel caso della Psoriasi si tratta in genere di pazienti con patologia presente da lunga data e soggetti a frequenti recidive. È stato attribuito al mastocita il ruolo di cellula Trigger del fenomeno di Koebner nella psoriasi. Si può ipotizzare che la stessa patogenesi sia possibile per i fenomeni da noi osservati. Infatti anche nelle fasi iniziali dell'AA si riscontra regolarmente un aumento numerico ed una massiva attivazione Mastocitaria anche in presenza di uno scarso infiltrato mononucleare. Il mastocita potrebbe svolgere questo ruolo iniziatore delle lesioni attraverso la sua sensibilità agli sbalzi termici, alla concentrazione di elettroliti, alle variazioni di pressione e di campo elettromagnetico, nonché le sue ben conosciute attivazioni immunologiche da IgE, immunocomplessi, citochine e da neuro mediatori come la sostanza P ed il Corticotropin Releasing Hormone (CRH). Quest'ultimo, prodotto sia nella cute che nel Sistema Nervoso Centrale, potrebbe essere implicato anche nello scatenamento psicogeno da stress, della malattia. La sostanza P oltre ad essere implicata nella trasmissione degli stimoli nocicettivi e nel riflesso assonico, con stimolo al rilascio Mastocitario di Istamina, prostaglandina D2, citochine pro infiammatorie preformate come il Fattore di Necrosi Tumorale (TNF), è inoltre in grado di incrementare la produzione di Interleuchina 2 da parte dei Linfociti T

attivati, di indurre l'espressione di molecole di adesione (Cell Adhesion Molecules) come ICAM-1 (molecola di adesione cellulare intercellulare) e VCAM-1 (molecola di adesione cellulare vascolare) sugli endoteli dei capillari dermici e la produzione di interleuchine (IL-1, IL-6, IL-8) e Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) da parte dei Cheranociti. Un vecchio lavoro della Ikeda dimostrava la possibilità di indurre sperimentalmente una forma di Alopecia con caratteristiche identiche all'Areata (compreso il pelo a punto esclamativo ed in un caso anche il pitting ungueale), iniettando in volontari umani un vaccino stafilococcico dopo aver sensibilizzato un'area di cute con un'iniezione di adrenalina (per simulare una vasocostrizione da stress o trauma). Sono descritti in letteratura casi di Alopecia Areata che ora si può definire Koebner neurogeno o riflessogeno, cioè localizzati in sede di proiezione nervosa di dolore o fastidio proveniente da altri siti anatomici come i denti nel caso di malocclusioni, accessi, apparecchi ortodontici, vertebre (artrosi o ernie cervicali), occhi (difetti di accomodazione), che sono stati portati a suo tempo a supporto delle ipotesi "focale" e "trofoneurotica" della patogenesi della malattia. La sostanza P potrebbe essere il neuro mediatore implicato in questo tipo di meccanismo patogenetico. Il fenomeno di Koebner non avrebbe importanza solo per spiegare la comparsa e la persistenza di lesioni alopeciche, ma potrebbe essere in grado di giustificare il perché alcune terapie, anche tra le più efficaci come l'immunoterapia con sostanze sensibilizzanti, diano risultati inconstanti da caso a caso o nello stesso paziente in periodi diversi a seconda dell'attività intrinseca della malattia in quel dato momento. Del resto questo è un aspetto che i Dermatologi hanno sempre tenuto in considerazione nella terapia della Psoriasi. Il fenomeno di RenboK, così definito spiritosamente da Happle rappresenta appunto l'inverso del Koebner, e cioè la possibilità che l'insorgenza o la presenza di un'altra dermatosi (psoriasi, dermatite seborroica, dermatite da contatto) inibiscano il verificarsi dell'AA. È possibile riscontrare anche il "Fenomeno di Koebner Inverso": la ricrescita di peluria anche terminale, in sede di traumi fisici superficiali (abrasioni). Forse questo è anche uno dei meccanismi di azione di molte terapie che provocano danni epidermici superficiali (fototerapia, crioterapia, terapia sensibilizzante).



Figura 28. Fenomeno di Koebner nell' Alopecia Areata

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'AA può esordire paradossalmente con un quadro senza chiazze alopeciche, ma simile al "Telogen Effluvium" e si parla di questi casi di AA diffusa o "Incognita". Un esame microscopico dei capelli che cadono mostrerà che nell'AA la maggior parte degli elementi che cadono sono catagen o anagen distrofici assottigliati nella loro porzione prossimale mentre nel Telogen Effluvio sono Telogen maturi. Nelle forme più croniche di AA incognita si potranno osservare yellow dots, segni di ricrescita soprattutto di capelli vello e, se si è fortunati, qualche patognomonico pelo a punto esclamativo. Di fronte a una chiazza alopecica localizzata a livello fronto-temporale o comunque ai bordi del capillizio bisogna tenere presente la "alopecia triangolare congenita" di fronte ad una chiazza del vertice si potrà pensare a una "aplasia cutis verticis", che tuttavia si differenziano per l'assenza di peli a punto esclamativo e per il dato anamnestico della presenza della chiazza fin dalla nascita. I pochi casi di alopecia triangolare descritti nell'età adulta, che porrebbero maggiori problemi diagnostici sono probabilmente da attribuire nella maggioranza dei casi a una rara forma di Alopecia androgenetica a pattern misto maschile/femminile, definita Pseudo Alopecia Triangularis. Le chiazze di lunga durata possono porre problemi differenziali con le alopecie cicatriziali stabilizzate : con il Lupus Eritematoso Discoide (LED), Il Lichen Ruber Planus (LPP), con la Pseudoarea di Brocq (PA), che potrebbe rappresentare una forma meno flogistica di LPP, con l'Alopecia Fibrosante Frontale che presenta spesso un'alopecia non cicatriziale delle sopracciglia. Tutte queste condizioni nelle forme

stabilizzate presentano una forma più irregolare, una cute più atrofica, con teleangectasie e pigmentazioni e soprattutto assenza degli osti follicolari. È importante la diagnosi differenziale con le alopecia metastatiche (soprattutto da carcinomi mammari), che però presentano una infiltrazione percepibile al tatto. L'Alopecia da puntura di zecca è molto simile nella sua fase di estensione all'AA, ma al centro della chiazza è comunemente visibile la lesione erosiva iniziale dovuta al pungiglione dell'animale. È possibile notare successivamente in alcuni casi la comparsa di ulteriori chiazze. La relativa rarità di questa forma di fronte alla discreta frequenza dell'infestazioni da zecche porta ad ipotizzare che la puntura dell'insetto possa avere solo un ruolo scatenante per una AA in soggetti predisposti, questo soprattutto nelle forme multifocali. Il tricogramma perilesionale presenta il 100% di capelli in Anagen, per la rimozione pressochè totale dei capelli in telogen, più facilmente estraibili. Bisogna inoltre tener presente la Tinea Capitis , soprattutto nel suo meno frequente interessamento dell'adulto ed infine la Lue , con la sua forma di alopecia Areolare, ma anche diffusa.

ACCERTAMENTI DIAGNOSTICI

Nella maggior parte dei pazienti, la diagnosi viene effettuata in base al quadro clinico. Ci sono però rari casi dubbi in cui sono necessari esami diagnostici. Un semplice Pull Test nelle aree perilesionali può già permettere di verificare l'attività e la tendenza all'estensione della patologia. La preenza di capelli spezzati " a punta di lapis" evidenzia l'insorgenza recente della patologia. Capelli con bulbo in telogen maturo sono invece presenti nelle lesioni in via di stabilizzazione e possono essere presenti anche in chiazze di nuova insorgenza, ma i cui follicoli sono stati interessati meno gravemente nel corso di un episodio acuto con Anagen Effluvium manifestatosi qualche settimana prima in un'altra area del cuoio capelluto. Il tricogramma perilesionale nelle fasi acute può evidenziare radici distrofiche assottigliate nella parte prossimale, con assenza della zona cheratogena scura. Le guaine interne ed esterne possono presentarsi danneggiate ed il pelo può presentarsi "decapitato" in corrispondenza della noxa che porterà alla sua rottura spontanea e alla formazione successiva dell'aspetto a punto esclamativo. Una normalizzazione dell'aspetto dei capelli in anagen, anche in

presenza di un eccesso di capelli in telogen potrà essere la spia di una fase di remissione spontanea o indotta da un eventuale trattamento. La dermatoscopia potrà essere utile nell'identificare i yellow dots e peli in ricrescita, utili soprattutto per la diagnosi di AA incognita. L'esame istologico è indicato nei casi con aspetto clinico atipico o nei pazienti con alopecia di lunga durata, dove si potrebbe avere una riduzione dei follicoli fino alla loro atrofia e quindi per valutare se un'eventuale terapia possa avere possibilità di successo. Non esistono attualmente accertamenti di laboratorio specifici per l'AA. Si consigliano accertamenti che potrebbero rilevare una eventuale concomitante patologia autoimmune e la presenza di atopia. Si ricercano anticorpi antinucleo, anticorpi anticellule parietali gastriche, anticorpi antimicrosomiali, tiroidei, anti muscolo liscio, antiendomio, antitransglutaminasi, antisurrene, fattore reumatoide, IgE, FT4, THS, VES, test per atopia, esami colturali per miceti, esami sierologici per la sifilide. È inutile lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie e del sangue periferico, poiché tendono a seguire l'andamento dell'attività della malattia, valutabile per quanto riguarda questa patologia con altre metodiche più pratiche ed economiche come il Pull Test ed il Tricogramma. Molti ritengono inutile prescrivere al paziente accertamenti radiologici per la ricerca di foci dentari e sinusali, in quanto non esisterebbe una relazione fra AA e patologie focali, a meno che non si sospetti un fenomeno di "Koebner neurogeno" cioè un focolaio irritativo che per vie nervose riflesse, attraverso il sistema sensitivo e specificamente delle fibre contenenti Sostanza P, possa scatenare l'AA, attraverso l'attivazione dei Mastociti perifollicolari.

PROGNOSI

La prognosi dell'AA è imprevedibile. La maggior parte dei pazienti presenta una o poche aree alopeciche autorisolventi entro un anno. Si stima però che il 10% - 30% dei casi evolvano nelle forme più estese e meno dell'1% in quella Universale. Il tasso di recidive sarebbe del 50% a 5 anni, dell'80% a 10 anni e del 100% a 20 anni. Le statistiche di differenti paesi mostrano delle significative divergenze sulla sua evoluzione. Tali differenze sarebbero comprensibili se esistessero diverse forme di AA, a prognosi differente, distribuite disomogeneamente nelle varie popolazioni, su basi genetiche

o ambientali. La vecchia classificazione clinica proposta da Ikeda nel 1965 aveva il pregio di legare il fattore prognostico ad un terreno individuale predisponente. I quattro quadri (come trattati in precedenza in "Che Cos'è l'AA") sono : Tipo 1 "Tipo comune", Tipo 2 "Tipo Atopico", Tipo 3 "Tipo Preipertensivo", Tipo 4 " Tipo Misto o Combinato". Studi successivi avvalorarono l'ipotesi di Ikeda e suggerirono che ci possa essere in effetti una considerevole variazione geografica nell'incidenza relativa dei vari tipi di AA. La classificazione di Ikeda non è stata però applicata in modo sufficiente e diffuso, perché la sua validità non è stata unanimemente riconosciuta, ad esempio il tipo "preipertensivo" non è stato identificato con sicurezza nelle popolazioni occidentali. Inoltre non tiene conto delle successive conoscenze immunologiche. Le osservazioni più recenti hanno posto l'accento sui disordini associati. L'AA associata allo stato atopico ha una prognosi sfavorevole e se è totale prima della pubertà è improbabile una ricrescita definitiva. L'AA a qualsiasi età, in un soggetto non atopico, può avere invece una prognosi favorevole , se rimane circoscritta più di sei mesi. Il tipo Ofiasico di AA è spesso associato ad atopìa. Lo stesso tipo di AA si verifica nell'anemia falciforme e ha anche in questi casi una prognosi sfavorevole. La gravidanza è a volte associata a una guarigione o a un miglioramento di una grave AA di lunga durata, ma la guarigione è usualmente solo temporanea. Nessun caso di AA ha quindi una prognosi sicuramente favorevole, soprattutto nei casi infantili. Nell'AA vi è una forte componente familiare. Nel 6-27 % dei casi, a seconda delle diverse statistiche, la malattia è familiare con una modalità di trasmissione autosomica dominante a penetranza variabile. È stata riportata un'incidenza familiare del 37% in pazienti che hanno avuto la prima chiazza alopecica prima di trenta anni di età, e del 7,1% in chi ha riportato un primo episodio dopo i trenta anni. esistono evidenze di una predisposizione genetica all'evoluzione in forme severe di AA collegata agli antigeni di istocompatibilità di II classe dell'HLA, DQB1*03 è un marker generale per individuare la predisposizione all'AA, infatti è presente in circa l'80% dei pazienti con questa malattia. Anche l'allele DRB1*1104 è circa 10 volte più frequente nei vari tipi di AA, rispetto a una popolazione di controllo. Markers per individuare severità e cronicità della malattia, sembrano essere l'allele HLA-DQB1*0301 e DRB1*0401, i quali sono significativamente presenti nelle forme

croniche di alopecia totale (AT) e alopecia universale (AU). Si è evidenziata anche un' associazione tra severità dell'AA e presenza di un poliformismo nel gene che codifica per l'antagonista del recettore dell'Interleuchina-1 (IL-1ra). La frequenza dell'allele 2 è risultata, infatti, significativamente aumentata nei pazienti affetti da forme gravi di AA, rispetto a soggetti normali o con poche chiazze alopeciche. L'interesse di tale dato deriva dal fatto che l'Interleuchina-1 avrebbe un effetto inibitorio sulla crescita del follicolo pilifero. Nella Sindrome Poliendocrina Autoimmune (APECED), che è una malattia su base genetica autosomica recessiva e che comporta la presenza di candidiasi mucosocutanea cronica, ipoparatiroidismo, morbo di Addison, l'AA può essere presente in forma precoce e severa nel 30% dei casi, insieme ad altre patologie autoimmuni, come tiroiditi, diabete insulino-dipendente, anemia perniziosa, epatite cronica attiva, vitiligine, cirrosi biliare. La base genetica sta in una mutazione nel gene per la regolazione autoimmune (AIRE), posto sul cromosoma 21. Al di fuori di questa Sindrome sono comunque riportate associazioni tra l'AA e altre patologie autoimmuni, in particolare malattie della tiroide e la vitiligine come evidenziato dal riscontro relativamente frequente di anticorpi antitiroidei e antimicrosomiali. Altre associazioni possibili sono con l'anemia perniziosa, la gastrite cronica atrofica, l'artrite reumatoide, il lichen planus, il lupus eritematoso sistemico, la malattia ciliaca, la miastenia grave, la colite ulcerosa. Anche queste associazioni non sono confermate in tutte le popolazioni. Un'incidenza dell'8,8% di AAi in pazienti con sindrome di Down è stato associato al coinvolgimento di un gene sempre sul cromosoma 21 in cui risiedono sequenze che codificano per proteine indotte dall' Interferon γ . Nei gemelli monovulari spesso l'AA presenta identiche forme ed età di insorgenza, ma la concordanza della malattia sarebbe però "solo" del 55 %, dovendosi così dare altrettanto risalto a fattori "ambientali". In conclusione molte ricerche indicano la possibilità che l'AA sia una malattia poligenica con alcuni geni correlati con la predisposizione alla malattia e altri geni alla severità ed alla comparsa precoce. Molto probabilmente c'è poi un' interazione tra fattori genetici e fattori ambientali che precipitano la malattia.



Figura 29. Alopecia Areata Totale/Universale



Figura 30. Alopecia Areata Androgenetica Like



Figura 31. Alopecia Areata Incognita

Trattamenti e cure dell'alopecia areata

Ci sono varie opzioni terapeutiche per l'AA, e le difficoltà di individuare l'effettivo fattore eziologico ha condotto finora a sperimentazioni di vari schemi di trattamento con risultati più o meno soddisfacenti. Bisogna ricordare che l'AA, anche se una patologia di natura benigna, può creare nel paziente e nel suo ambiente familiare un notevole stress e un disagio psicologico che va ad influire in modo negativo sulla qualità della vita. I pazienti diventano persone insicure ed introversive con bassa autostima arrivando a vivere veri stati di panico. Questo accade soprattutto nelle donne che si sentono menomate e limitate nella propria femminilità, ed è consigliabile in questi casi un supporto psicologico e/o psicofarmacologico. Il decorso dell'AA può essere capriccioso, ed una eventuale ricrescita potrebbe attribuirsi non ad una reale efficacia della terapia, ma al decorso naturale della malattia oppure all'effetto placebo, comportando grosse difficoltà nel realizzare protocolli terapeutici rispettosi nei canoni della "Evidence Based Medicine" (EBM). L'effetto placebo non va assolutamente sottovalutato, perché ci troviamo di fronte ad una malattia dove i fattori emotivi giocano un ruolo importante nello scatenamento e mantenimento dei processi patologici. La scelta del regime terapeutico della AA, si basa su criteri empirici, codificati, soprattutto sull'età del paziente e della percentuale di cuoio capelluto interessato. I criteri dell'EBM danno una rilevanza di efficacia con effetti collaterali accettabili solo dall'immunoterapia con Difenciprone o Acido Squarico e alla terapia steroidea intralesionale a quella topica con steroidi potenti. Qualsiasi trattamento impiegato nell'AA dovrebbe comunque essere protratto per almeno 7-12 mesi prima di valutare l'efficacia, mentre per l'immunoterapia topica il tempo è di 32 mesi per ottenere il massimo numero di pazienti responders (78%).

Le principali terapie considerate utili su base empirica nel trattamento dell'AA sono varie:

- Corticosteroidi

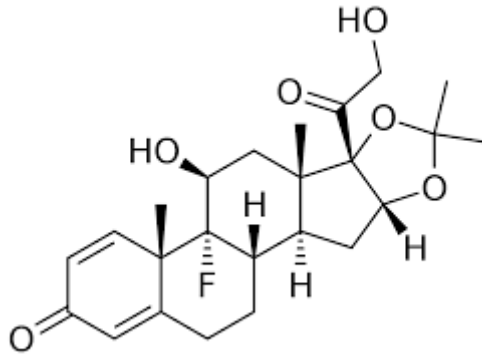


Figura 32. Triamcinolone Acetonide

Sono sempre i farmaci di prima linea nella terapia dell'AA, e vengono usati a livello "Topico", a livello "Intralesionale" e livello "Sistemico"

- Cortisteroidi Topici

L'efficacia dei Cortisteroidi per via topica nel trattamento delle dermatosi infiammatorie fu notata nel 1952 dopo l'introduzione in terapia dell'idrocortisone. Questa efficacia per via topica è fondata principalmente sull'attività antinfiammatoria e antiproliferativa. Questi Cortisteroidi vengono assorbiti in una minima misura da cute normale, ed un metodo efficace per favorire un incremento di passaggio transcutaneo con risultati importanti, è l'occlusione di bendaggi plastici. Nel processo di assorbimento cutaneo il farmaco steroideo viene metabolizzato in composti inattivi prima di entrare nel sistema circolatorio. Nell'AA l'efficacia dei Cortisteroidi Topici è ancora controversa, infatti si va dal 100% di risposte vantate nei soggetti prepuberi ad un 33% negli adulti. Esperienze recenti con steroidi potenti nelle AA severe, sembrano concludere definitivamente per la loro efficacia. Effetti collaterali delle terapie steroidee topiche possono essere atrofie epidermiche, follicoliti, ipertricosi, glaucoma, cataratta ed effetti sistemici in eccesso di applicazione o assorbimento.

- Cortisteroidi Intralesionali

Studi hanno riportato la ricrescita di capelli nella maggior parte di pazienti sottoposti a questo tipo di trattamento. Avviene l'intera concentrazione del farmaco direttamente nella zona colpita dalla malattia, limitandone gli effetti collaterali a livello sistemico. Tale procedimento può essere doloroso, difficoltoso a trattare l'intero cuoio capelluto. È molto meglio limitarsi a trattare alopecie che non superino il 50% in estensione del cuoio capelluto. Vengono effettuate iniezioni intradermiche multiple di 0,1 – 1ml, contenenti 1-5mg/ml di triamcinolone acetonide ogni 30-40 giorni interrompendo la terapia entro 6 mesi, se non si evidenzia una buona ricrescita.

- Corticosteroidi Sistemici

Esperienza comune è che la terapia steroidea utilizzata per ottenere la remissione della patologia, anche ottenendo risultati in dipendenza dalla dose, è possibile a volte osservare un effetto "rebound", con ricomparsa della malattia in forma più grave e resistente alla terapia. Il loro impiego da un lato è efficace, dall'altro è gravato da effetti collaterali, come l'aumento di peso, diabete osteoporosi e alcuni irreversibili come cataratta, glaucoma, necrosi asettica della testa femorale. Vari protocolli terapeutici, vanno dal classico trattamento quotidiano con prednisone (40-60mg/die da scalare ogni 3-6 giorni, o da mantenere per 6 mesi e da discontinuare nelle forme croniche gravi, con iniezioni mensili di 40 mg di triamcinolone acetonide. Terapia con miniboli orali per 2 giorni consecutivi alla settimana con 5mg di betametasona si è dimostrata efficace nell'arrestare la progressione dell'AA, portando una buona ricrescita 60% - 70% delle forme severe trattate per 3 – 6 mesi. Studi hanno dimostrato l'efficacia nel 40% dei casi severi anche del prednisone assunto in dose orale di 200 mg una volta alla settimana per 3 mesi.

Rubefacenti ed irritanti per uso locale :

-Pilocarpina

la sua azione principale è un effetto parasimpaticomimetico (composti che stimolano il sistema nervoso) di tipo muscarinico e impiegata in lozioni per uso locale (concentrazione tra lo 0,5 ed il 2%). L'assorbimento percutaneo può provocare manifestazioni tossiche evidenziate da scialorrea e sudorazione (antidoto: atropina).

- Jaborandi

sono foglie di varie specie di Pilocarpus. Le proprietà degli estratti di Jaborandi sono legate al loro legame di pilocarpina. Contenuto in alcaloide va dallo 0,6 allo 0,9%.

- Cantaridina

La cantaride è un coleottero di color verde brillante lungo 2-3 cm (mosca spagnola). L'insetto quando stimolato produce dagli organi genitali un liquido oleoso contenente cantaridina (lattone dell'acido cantaridinico). Questa è un potente revulsivo e vescicante ed è stata largamente impiegata in lozioni anticalvizie per uso topico (concentrazione dello 0,2 – 0,5%). La cantaridina viene prontamente assorbita a livello gastrointestinale e anche dalle mucose e dalla cute. Essendo potenzialmente tossica a livello renale non deve mai essere usata nei nefropazienti.

- Crisarobina

Veniva usata in passato nella terapia dell'AA e delle alopecie in generale. Viene ancora impiegata soprattutto per la terapia della Psoriasi in concentrazione variabile fra l'1 e 5%.

- Allicina

Vecchi rimedi popolari per il trattamento dell'AA sono l'aglio e la cipolla strofinati nelle zone interessate. Recentemente si è tentato di dare dignità scientifica a queste tradizioni attraverso uno

studio in doppio cieco che ha dimostrato la superiorità del succo di cipolla fresco nei confronti dell'acqua fresca. Altri studi hanno dimostrato la notevole superiorità dell'associazione di un gel all'aglio con un topico corticosteroideo nei confronti del solo trattamento cortisonico, senza nessun effetto collaterale di rilievo a quelli previsti (irritazione locale).

- Capsaicina

Rimedio popolare molto diffuso nelle aree alopeciche con peperoncino piccante. Recenti sperimentazioni hanno posto a confronto in forme resistenti di AA un unguento a base di Capsaicina 0,5 ed uno con Clobetasolo 0,05%. La capsaicina è stata più rapida nell'indurre crescita di peli, sebbene alla fine non esistessero differenze significative tra i due trattamenti.

Trattamenti e terapie concise della AA :

- Antralina

Rappresenta una delle terapie più adatte l'Antralina atopica per il trattamento dell'AA della barba e dell'AA in età pediatrica in quanto scevra da effetti collaterali , eccetto un inevitabile irritazione. Può essere utilizzata topicamente in crema oppure lozione ad alta concentrazione (1%) per uno o due ore, oppure a bassa concentrazione (0,1 – 0,5) per otto dieci ore, tutti i giorni. I risultati si hanno a partire dal 2° - 3° mese di trattamento e sono stati riscontrati nel 25% -40% dei casi con AA severa. Se si aggiunge una quantità di Minoxidil 5% sembra che si aumenti la possibilità di un buon risultato. La terapia si è dimostrata efficace e utile più nei bambini che negli adulti. Effetti collaterali possibili possono essere irritazione (frequente), sensibilizzazione (rara), pigmentazione (obbligatoria).

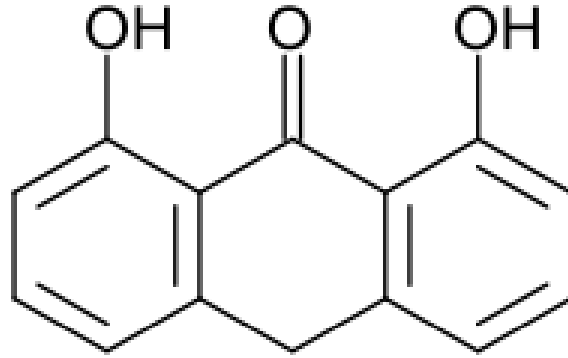


Figura 33. Antralina

- Ciclosporina A

È utilizzata come terapia per via sistemica in diverse patologie dove l'immunità cellulare ha un'azione eziopatogenetica dei Linfociti TCD4. Il suo meccanismo d'azione, a livello molecolare è quello di impedire la trascrizione dell'IL-2 che a sua volta stimola la secrezione dell' Interferone gamma. Interviene quindi inibendo l'attivazione dei Linfociti T. Inoltre l'ipertricosi è un suo riconosciuto effetto secondario e per questo motivo è stata testata su pazienti con AA (98). Per la terapia sono necessarie alte dosi di ciclosporina (5mg/Kg/die) e la sospensione del trattamento comporta una recidiva nella maggior parte dei casi. Sono segnalati episodi di AA in corso di trattamento con ciclosporina per altre patologie.

- Minoxidil

È stato utilizzato anche per via orale nelle aree localizzate di AA, anche nei bambini. È un principio attivo rientrante nella composizione di diversi medicinali le cui indicazioni terapeutiche possono variare in funzione del metodo di somministrazione scelto, ma le sue capacità sembrano limitarsi all'accelerazione di guarigione spontanea. Nelle forme più attive di AA può produrre un'ipertricosi

solo nelle aree non coinvolte della fase attiva della patologia. I farmaci a base di Minoxidil vengono formulati sotto forma di soluzioni (lozioni) oppure schiume da applicare sulle aree interessate. La concentrazione di principio attivo può essere del 2% oppure del 5%. Viene distribuito sulla zona interessata 2 volte al giorno per almeno 4 mesi. Infatti il risultato del trattamento Minoxidil è visibile solo dopo questo arco di tempo. Dopo aver raggiunto il risultato, si può passare ad una terapia di mantenimento, basata sulla diminuzione delle dosi giornaliere. Gli effetti indesiderati del Minoxidil possono essere dermatiti da contatto di natura allergica, con comparsa di prurito, secchezza e desquamazione del cuoio capelluto.

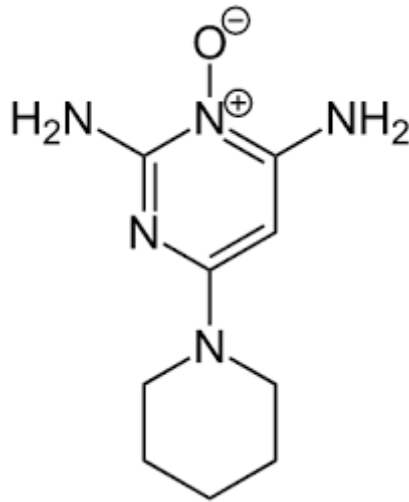


Figura 34. Minoxidil

- Sulfasalazina

Farmaco infiammatorio sviluppato nel 1938 per la terapia dell'artrite Reumatoide, e rappresenta ancora oggi un terapeutico molto importante, soprattutto nel campo enterologico e psoriasi. L'esperienza nell'AA ha dimostrato grandi successi in un quarto dei pazienti affetti da forme gravi. Il dosaggio è intorno ai 3 grammi al giorno, da raggiungere gradualmente per la possibile comparsa di

effetti collaterali gastroenterici, livello epatico o ematologico. La cura è di un minimo di 3 mesi, con terapia di mantenimento di basso dosaggio nei soggetti a rischio di recidive.

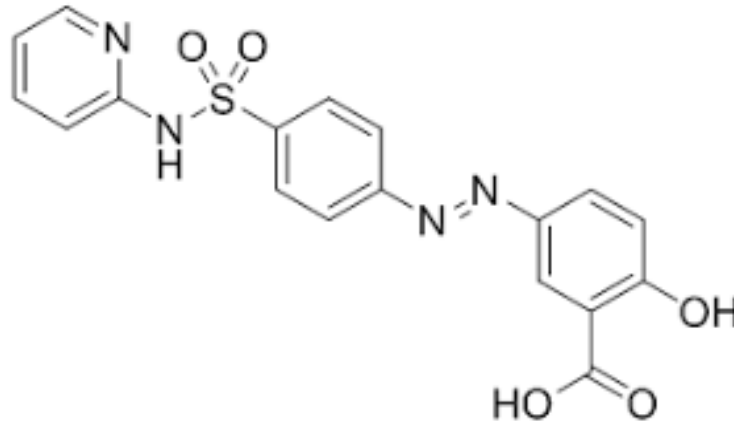


Figura 35. Sulfasalazina

- Imiquimod

Questo è un farmaco antivirale ed immunostimolante per uso topico già utilizzato con successo anche in patologie infiammatorie cutanee croniche. Di recente la NAAF (National Alopecia Areata Foundation) ha messo a punto un protocollo sperimentale per il trattamento delle forme gravi di Alopecia basato su sull'uso di Imiquimod, molto importante per l'uso di terapie "sensibilizzanti". Esperienze su pazienti volontari iscritti all'associazione Mediterranea Alopecia Areata affetti da forme Totale o Universale e non responsivi ad altre terapie ne ha dimostrato la sostanziale inefficacia.

- Aromaterapia

Varie sperimentazioni da parte di dermatologi scozzesi, hanno dimostrato una netta superiorità di un' associazione tra 4 oli essenziali (lavanda, rosmarino,timo ,cedro dell'atlantico) contro il loro

veicolo oleoso anche in forme severe di AA, con il 44% di risultati positivi, con dati paragonabili ad immunoterapia topica, ma in assenza di effetti collaterali di rilievo.

- Elioterapia

Un soggiorno marino si dimostra molto spesso utile sia per l'elioterapia naturale che per il riposo. È comunque comune osservare la risoluzione di forme anche gravi durante le vacanze estive.

- Plasma Ricco di Piastrine (PRP)

Rappresenta una buona acquisizione terapeutica con evidenze preliminari che giovano un ruolo positivo nel favorire la ricrescita dei capelli nell'AA. La sicurezza del PRP nel trattamento dell'AA è stata valutata con uno studio randomizzato caso-controllo in doppio cieco. Circa 45 pazienti sono stati suddivisi in gruppi randomizzati per ricevere il trattamento su metà cuoio capelluto, con infiltrazioni di PRP infiltrazioni di TrA (triamcinolone acetone) , mentre l'altra metà del cuoio capelluto non veniva trattata. Il paziente veniva sottoposto a 3 sessioni distanziate di 1 mese l'una dall'altra. La ricrescita e la distrofia dei capelli detti "Endpoint" valutati attraverso l'analisi di Ki-67(marker di proliferazione cellulare). I pazienti sono stati seguiti per un anno, e sarebbe emerso che il trattamento PRP incrementava in maniera significativa la ricrescita e riducendo la distrofia, il prurito e il bruciore. I livelli di Ki-67 erano più elevati nelle aree trattate con PRP. Questo studio, il primo che analizza gli effetti del PRP sull'AA, suggerisce che questa metodica sia molto efficace nel trattamento dell'AA.



Figura 36. Trattamento PRP

- PUVA-Terapia

Per il trattamento dell'AA diversi studi hanno preso in considerazione l'utilizzo della PUVA-Terapia :somministrazione orale del 8-Methoxypsoralen (8-MOP)insieme a radiazioni ultraviolette di tipo A (UVA) sul cuoio capelluto. La PUVA-Terapia è molto efficace e necessita molte sedute(da 20 a 30) per buoni risultati. Tre volte a settimana viene eseguito il trattamento. Consiste nella riduzione delle cellule di Langerhans e dell'infiltrato T cellulare. La PUVA-Terapia può indurre bruciore sul cuoio capelluto, nausea e alterazioni cutanee pigmentarie, non è quindi indicata come trattamento a lungo termine, anche nei bambini. Recenti variante della PUVA-Terapia effettuata in pazienti da Alopecia Totale e Universale, con esposizione quotidiana di un mese, è risultata molto efficace nel ridurre il rischio delle recidive alla sospensione della terapia classica e per la ricrescita dei peli terminali in tutti i pazienti. Oltre agli UVA sono state proposte altre modalità di terapia radiante per l'AA, gli UVB (lampade o laser) che hanno prodotto risultati incostanti e cmq limitati per i casi di Alopecia in chiazze, questo vale anche per trattamenti laser a infrarossi oppure lampade a infrarossi polarizzati.

- Immunoterapia topica

Agisce attraverso due meccanismi l'immunostimolazione , da un lato l'antigene sintetico che agisce con l'antigene ancora sconosciuto che causa la malattia, e si fornirebbe al sistema immunitario un bersaglio alternativo. Dall'altro una immunostimolazione con aumento dei Linfociti T, da contrastare la reazione immunitaria nei confronti del follicolo. Le sostanze per la terapia sensibilizzante sono due, il "Dibutilestere dell'acido Squarico" (SADBE),e il "Difenilciclopropenone" (DFC), non sono mutageni e non si trovano naturalmente nell'ambiente. Il "Dinitroclorobenzene"(DNCB), usato un tempo e oggi abbandonato per le sue azioni mutagene. La terapia avviene mediante l'applicazione di

un cerotto Patch-Test con 2% in acetone, sul cuoio capelluto per 48 ore. Dopo due –tre settimane si comincia l'applicazione in un' area alopecica della cute, a concentrazioni tali da produrre una lieve dermatite da contatto. Queste applicazioni vengono effettuate una volta a settimana, e la reazione deve durare 2-3 giorni per essere efficace. Gli effetti collaterali possono essere , dermatite da contatto a distanza, orticaria da contatto, alterazioni pigmentarie .

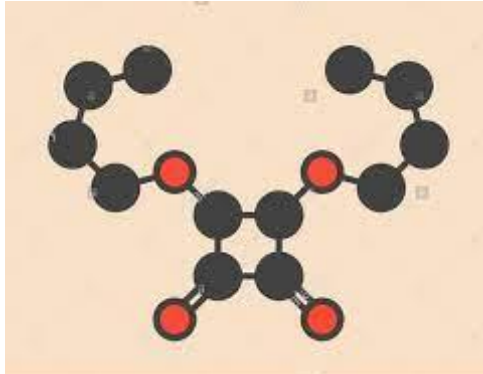


Figura 37. Dibutilestere dell'acido squarico (SADBE)

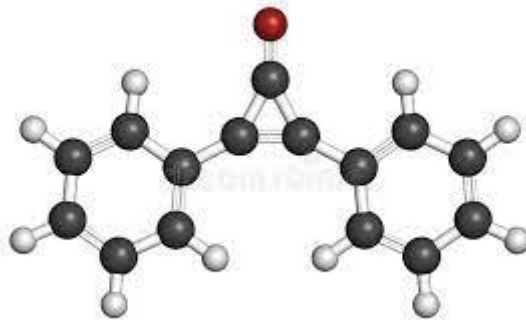


Figura 38. Difenilciclopropenone (DFC)

- Psicoterapie

Una malattia come l'AA può evocare nei pazienti reazioni di negazione, ansia, astio, sensi di colpa, inadeguatezza e depressione, soprattutto nei bambini alopecici, che sviluppano un profilo psicopatologico complesso, come ansia depressione e aggressività. A questo si associano difficoltà di relazione e nell'attenzione. L'entità clinica dei disordini psichiatrici è alta, e l'intervento terapeutico è importantissimo. Per alcuni pazienti un supporto psicoterapeutico è molto efficace, per altri invece un trattamento psicofarmacologico con antidepressivi e/o ansiolitici.

- Altre possibilità terapeutiche

L'AA potrebbe indicare una soluzione ottimale per le nuove terapie biologiche e di nuovi farmaci immunomodulatori topici. Dopo i fallimenti della Ciclosporina per uso locale, sono stati introdotti due immunomodulatori topici, "Tacrolimus" e "Pimecrolimus", entrambi inibiscono la calcineurina e quindi la produzione di IL-2 con riduzione della proliferazione dei linfociti T in risposta ad antigeni esterni. I risultati di questi farmaci nei risultati clinici, non sono stati molto efficaci, per lo scarso assorbimento nella cute e della breve durata del trattamento. Risultati di uno studio clinico condotto da ricercatori della Columbia University Medical Center su pazienti affetti da AA, sono stati trattati con "Ruxolitinib". Questo è un inibitore della Janus chinasi (JAK) e agisce inibendo l'azione dell'Interferon gamma e dell'Interleuchina 15, citochina molto importante per la crescita, lo sviluppo e mantenimento dei Linfociti T NK-CD8+ (cellule che circondano il follicolo pilifero durante la fase di attività dell'AA. I medici della Columbia University hanno usato il farmaco su tre pazienti affetti da AA severa (più del 30% delle aree colpite), e hanno evidenziato come il farmaco abbia determinato la completa ricrescita dei capelli e la scomparsa dei linfociti T responsabili dell'attacco dei follicoli piliferi in 4-5 mesi dall'inizio della terapia. Questo lavoro è stato condotto da Angela Christiano e la sua équipe che hanno studiato su oltre 1000 pazienti che a livello del follicolo di ciascuno c'era un conseguente richiamo dei Linfociti T e scatenamento della patologia. Ulteriori studi sui topi e sugli uomini hanno chiarito il ruolo di questi Linfociti T, riportando alla buona efficacia di inibitori JAK. Il Ruxolitinib e Tofacitinib hanno determinato in 12 settimane la ricrescita totale di Peli, e un

mantenimento del risultato per diversi mesi dopo l'interruzione della terapia. Non si ha la certezza dell'efficacia del Ruxolitinib nel trattamento dell'AA, anche perché può essere utilizzato solo nell'ambito ospedaliero, e non ha una registrazione per l'AA. Gli effetti collaterali possono essere anemia, trombocitopenia e neutropenia.

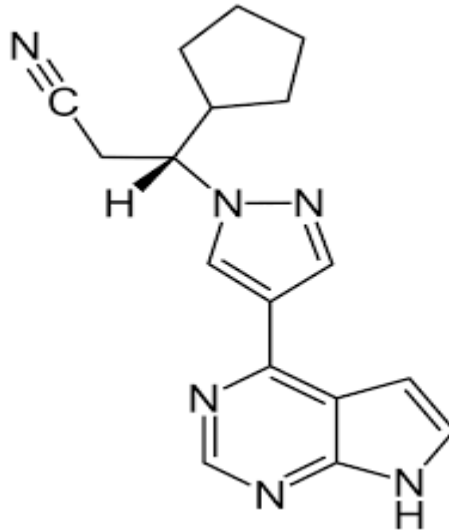


Figura 39. Ruxolitinib

- Studi sull'efficacia terapeutica della vitamina D nell'AA

La vitamina D e i suoi analoghi non solo sono in grado di prevenire lo sviluppo delle malattie autoimmuni, ma possono anche essere utilizzati per trattarle. È risultata efficace in malattie autoimmuni infiammatorie croniche intestinali, malattia di Behcet, artrite reumatoide e lupus eremitoso sistemico. Alcuni lavori hanno valutato il potenziale ruolo terapeutico della vitamina D nell'AA. Dong et al hanno descritto il primo caso di AA di singola chiazza in un bambino di 7 anni. Confermata all'esame istologico, non responsiva a terapie a base di Minoxidil 5% e idrocortisone 1%, applicati ciascuno ogni sera per tre mesi, che ha risposto a soluzione topica a base di calcipotriolo applicato 1 volta a sera per 3 mesi, mostrando ricrescita iniziale di capelli dopo 6 settimane di terapia, e ricrescita completa alla fine della terapia. Il calcipotriolo topico è risultato molto efficace

nell'AA lieve/moderata e valutata con studio retrospettivo su 48 pazienti. I pazienti reclutati in questo studio avevano queste caratteristiche:

- affetti da AA del cuoio capelluto;
- 23 pazienti presentavano chiazze multiple e 25 una singola chiazza;
- l'estensione dell'AA è stata valutata secondo la scala SALT sia prima della terapia che dopo 12 settimane;
- calcipotriolo in crema è stato applicato due volte al giorno per 12 settimane;
- la ricrescita dei capelli è stata valutata a 3,6,9 e 12 settimane secondo il punteggio SALT confrontandolo con il punteggio iniziale pre-terapia;

I risultati a 12 settimane sono stati i seguenti:

- ricrescita dei capelli maggiore del 50% è stata raggiunta nel 75 % dei pazienti;
- ricrescita dei capelli maggiore del 75% è stata osservata nel 62% dei pazienti;
- ricrescita completa uguale al 100% è stata raggiunta nel 27 % dei pazienti;
- nessun effetto collaterale e ottima tollerabilità da parte dei pazienti;

il Calcipotriolo topico come terapia efficace e ben tollerata nei pazienti affetti da AA lieve/moderata.

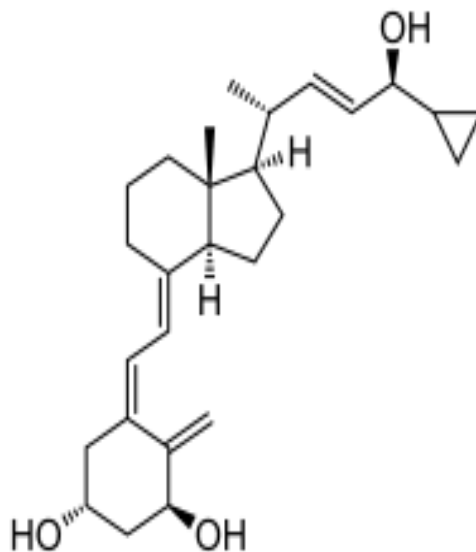


Figura 40. Calcipotriolo

Revisione critica delle attuali terapie in base alla patodinamica della malattia :

Alcune terapie sembrano funzionare sempre su alcuni pazienti, mentre trattamenti meno su tutti e in tutte le circostanze, anche perché ci può essere una combinazione negativa tra l'azione del meccanismo della terapia scelta e lo stadio clinico della malattia. La scelta dei trattamenti deve adattarsi alla fase in cui la malattia si trova al momento dell'osservazione "stabile", "attiva", "remissione". Questi trattamenti possono ricollegarsi a fasi istopatologiche "acuta" e "sub-acuta". Nella "fase attiva" della malattia i primi eventi che si verificano sono a capo dei Mastociti che presentano fenomeni di de granulazione in prossimità delle guaine del follicolo pilifero. Soggetti che hanno deficit genetici, avviene il reclutamento dei linfociti T autoreattivi che circondano e attaccano a sciame d'api la porzione profonda del follicolo. I linfociti "citotossici" in cooperazione con quelli "Helper" espandono la patologia diffondendola ad altri distretti cutanei per l'AA. Per evitare delle recidive delle malattie allergiche nell'AA ci sono degli antistaminici in pazienti affetti da pollinosi. C'è la "Fexofenadina" e l' "Ebastina" in trattamento per almeno 4 mesi. Questo antistaminico è dotato anche di capacità immunomodulanti come l' inibizione dell'attivazione dei Linfociti T, di molecole indotte dall' Interferon γ , e l'inibizione della produzione di sostanza P. L'Ebastina ha dimostrato di essere più efficace dell'ansiolitico, con buoni risultati terapeutici nella metà dei pazienti trattati affetti da Alopecia da stress. Poi vi troviamo la Ciclosporina A, da lungo tempo utilizzata nell'AA con risultati contrastanti. In alcuni soggetti la Ciclosporina è riuscita a risolvere la patologia, in altri non è riuscita a prevenire gli episodi. Una modalità classica per ottenere il blocco dei Linfociti, soprattutto in pazienti con rapida progressione della malattia, è rappresentata dal Prednisone per os in dose iniziale di 40 mg/die, con decrementi posologici rapidi fino alla sospensione dopo aver ottenuto la stabilizzazione. Il risultato sarebbe assicurato se la terapia avvenisse in fase acuta, entro le prime 8 settimane. Anche i Cortisonici topici di I e II classe sono utilizzabili in fase acuta, meglio in medicazione occlusiva, tenendo presente che va trattata anche la periferia delle chiazze o anche

tutto il cuoio capelluto dove ci sono chiazze cliniche evidenti. Nella fase "Stabile" o "Cronica" i follicoli si presentano nella maggioranza in fase Telogen oppure bloccati in Anagen . Ottenuta la stabilizzazione della malattia, si potrebbe promuovere la ricrescita mantenendo l'azione immunomodulante. Si può promuovere l'Anagen esercitando un effetto "degranulante" sui Mastociti che in sede periva scolare sono in grado di giocare il loro ruolo di "pro-angiogenetico".

Terapie possono essere il Ditranelo con modalità revulsiva, immunoterapia classica, fototerapia e Capsaicina. Varie considerazioni ritengono efficace la immunoterapia topica, che producendo un eczema da contatto sul cuoio capelluto, aggiunge all 'effetto della immunomodulazione e l'azione degranulante. Poi vi troviamo la fase di "Remissione" preceduta dal ritorno dell'irrorazione dei capillari superficiali. In questa fase ci si deve porre come obiettivo la riduzione del rischio delle recidive, e vale la pena di valutare una eventuale terapia di mantenimento. Si propone di mantenere l'immunoterapia topica per 1-2 volte a mese, e fare qualcosa di simile con la terapia topica steroidea. Qualunque trattamento scelto in base ai criteri esposti e motivati in questa trattazione, si pone l'obbiettivo di proteggere il target autoantigenico. Svolgono un ruolo coadiuvante sostanze come antiossidanti e capillaroprotettori. Si deve pensare razionalmente alla possibilità di eliminare il target e rendere nuovamente tollerante il sistema immunitario verso di esso.

La terapia fotodinamica

GENERALITA'

La terapia fotodinamica (PDT, Photo Dynamic Therapy) è un approccio terapeutico moderno, non invasivo che porta alla distruzione selettiva di varie cellule e tessuti in alternativa ai tradizionali approcci chirurgici o farmacologici. Le applicazioni sono molteplici e in continuo aumento: rimozione non chirurgica di tumori cutanei, trattamento di ulcere e ferite infette, trattamento dell'acne in fase attiva, applicazioni in ambito dentale. L'esperienza clinica maturata negli ultimi due decenni conferma l'efficacia e il basso profilo di rischio associato al trattamento. Indipendentemente dalla finalità terapeutica il trattamento fotodinamico si articola comunque in tre fasi : viene somministrata per via topica o sistemica una sostanza fotosensibilizzante, si attende un certo lasso di tempo perché il fotosensibilizzante penetri in maniera selettiva nei tessuti bersaglio, quindi si procede ad attivare il foto sensibilizzatore mediante una sorgente luminosa con specifiche caratteristiche di emissione. Durante la fase di attivazione il foto sensibilizzante genera delle particolari sostanze reattive (ROS, Reactive Oxygen Species) all'interno dei tessuti bersaglio. I ROS interagiscono con le cellule dei tessuti bersaglio provocandone la distruzione selettiva, questo è il meccanismo di azione che porta agli effetti clinici desiderati. Il PDT è efficace verso una'ampia gamma di cellule bersaglio, inclusi batteri e virus. È stata utilizzata in diversi ambiti clinici, quali la dermatologia, pneumologia, cardiologia, vulnologia, odontoiatria. I trattamenti antimicrobici, basati sulla PDT sono utili per il trattamento di varie infezioni, per la sterilizzazione dell'acqua potabile e di emoderivati. Attualmente la PDT rappresenta in ambito dermo- oncologico un ottimo trattamento di cheratosi attiniche e carcinomi basocellulari superficiali.

INQUADRAMENTO STORICO

Già gli antichi egizi utilizzavano gli estratti di alcune piante (*Psoralea coryfolia*) applicati sulla cute e attivate dalla luce solare per il trattamento di affezioni dermatologiche quali la vitiligine e la Psoriasi.

La moderna riscoperta della PDT e il chiarimento del meccanismo di azione derivano dal lavoro di Von Tappeiner e Raab, rispettivamente professore e specializzando dell' Istituto di farmacologia di Monaco di Baviera che nel 1900 osservarono gli effetti fotodinamici in vitro su parameci colorati con acridina (un colorante foto sensibilizzatore), e come avviene in molte scoperte scientifiche il caso ebbe un ruolo decisivo. Von Tappeiner coniò nel 1904 il termine "fotodinamico" che da allora entrò a pieno titolo nella letteratura scientifica. Nel 1903 venne attribuito il premio Nobel a Niels Finsen per il suo contributo al trattamento del "lupus vulgaris" con radiazione luminosa concentrata. Nel 1929 il premio Nobel venne attribuito ad Hans Fischer per la caratterizzazione delle porfirine, la categoria più importante di fotosensibilizzatori.

MECCANISMO DI AZIONE

La PDT richiede la presenza contemporanea di tre fattori: un foto sensibilizzatore, una sorgente luminosa e ossigeno(normalmente presente nei tessuti). Quando il fotosensibilizzatore assorbe luce di una specifica lunghezza d'onda viene attivato in uno stato transiente ad alta energia. Nel volgere di pochi nanosecondi il foto sensibilizzatore trasferisce energia al substrato generando specie reattive dell'ossigeno (ROS), in particolare ossigeno singoletto e anione superossido, il foto sensibilizzatore ritorna nello stato energetico base, pronto per una nuova attivazione. Durante il processo il foto catalizzatore, responsabile della conversione di energia luminosa in energia chimica, si degrada , seppure lentamente, secondo un meccanismo denominato "photobleaching", la reazione fotodinamica arresta quando la luce spenta oppure quando tutto il foto sensibilizzatore è stato consumato. Questo aspetto è cruciale ai fini della sicurezza del trattamento: se per assurdo un paziente venisse dimenticato sotto la lampada di attivazione, la reazione fotodinamica si arresterebbe comunque. Si paragoni questo scenario a un trattamento laser in cui una dose luminosa eccessiva, può portare a danni permanenti: in questo caso non può succedere. I ROS sono molecole altamente radioattive: immediatamente dopo la loro produzione si legano alle proteine

circostanti, alterandone la struttura e progressivamente danneggiando la cellula in cui avviene la reazione fotodinamica. Va sottolineato il carattere estremamente selettivo e localizzato del processo: i ROS prodotti all'interno di una cellula hanno effetto solamente all'interno di quella stessa cellula, quando questi danni superano una certa soglia la cellula va incontro a distruzione per stress ossidativo. La PDT ha quindi il potenziale di una estrema selettività : se il foto sensibilizzante potesse essere concentrato esclusivamente nelle cellule bersaglio, solamente queste sarebbero distrutte, mentre le cellule sane circostanti non subirebbero alcun danno.

MODERNI FOTOSENSIBILIZZANTI e ALA-PDT

Quando la terapia fotodinamica ha incominciato ad avere applicazioni cliniche negli anni 60, sono stati messi a punto foto sensibilizzanti con caratteristiche sempre migliori. I primi foto sensibilizzatori utilizzati presentavano una bassa selettività e venivano eliminati lentamente dall'organismo, obbligando il paziente a una permanenza al buio per diversi giorni dopo il trattamento. In generale questi fotosensibilizzanti di "prima generazione" presentavano una selettività insoddisfacente e potevano essere utilizzati solamente per via sistemica. Negli anni 90 Dougherty e il suo gruppo all'università di Toronto hanno ipotizzato un approccio innovativo: invece di somministrare direttamente un fotosensibilizzatore , proposero di somministrare un composto precursore del foto sensibilizzatore e lasciare che l'attività metabolica delle cellule bersaglio lo trasformi nella molecola fotoattiva. In questo modo il fotosensibilizzatore viene accumulato selettivamente solo all'interno delle cellule bersaglio, dato che il precursore non è un foto sensibilizzante lascia indenni le cellule "sane". Il precursore utilizzato è l'acido delta-aminolevulinico (ALA), un composto omologo che viene prodotto dal nostro organismo(in ragione di 500mg al giorno) per la sintesi dell'emoglobina presente negli eritrociti. In quanto omologo presenta una tossicità praticamente nulla e viene rapidamente eliminato dall'organismo dopo il trattamento. ALA fa parte di una catena metabolica "ancestrale" presente in tutti i viventi (batteri, lieviti, piante, animali) uno degli step di questa catena è la produzione di protoporfirina(PpIX), un potente fotosensibilizzante. Il tasso di produzione di PpIX

è correlato all'attività metabolica della cellula. In generale i tessuti bersaglio hanno un tasso di produzione molto superiore rispetto ai tessuti "sani", ad esempio nel caso di un tumore cutaneo, le cellule tumorali hanno un tasso metabolico accelerato. Lo stesso vale per le cellule infiammate intorno a un follicolo acneico o per i batteri che infettano il follicolo. In termini pratici la ALA-PDT procede con questa modalità: una preparazione a base di ALA viene applicata per via topica, senza particolari riguardi per circoscrivere la zona della lesione. Si attende un periodo di incubazione da 45 a 120 minuti, per dar modo ad ALA di essere convertito in PpIX all'interno delle cellule bersaglio, quindi si procede all'attivazione luminosa. Rispetto agli altri foto sensibilizzatori ALA-PDT ha anche delle importanti applicazioni diagnostiche: la PpIX che si è accumulata nei tessuti bersaglio è un composto fluorescente: se viene eccitata da radiazione violetta risponde emettendo una caratteristica fluorescenza rossa che delimita con precisione i contorni della lesione. Questo è di particolare rilevanza nelle applicazioni dermo oncologiche dove possono essere rilevate lesioni che sfuggono all'indagine clinica.

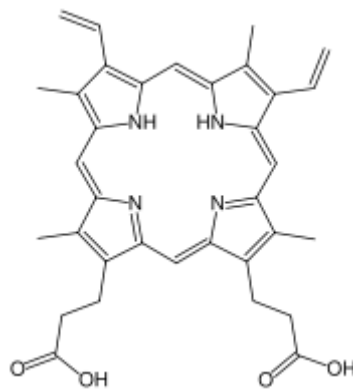


Figura 41. Protoporfirina

SORGENTI LUMINOSE PER LA PDT

Come accennato in precedenza ciascun foto sensibilizzatore presenta uno specifico e caratteristico spettro di attivazione, ovvero un diagramma che lega la lunghezza d'onda della luce di attivazione (il colore) con la relativa efficacia ai fini dell'attivazione del fotosensibilizzatore. Per quanto riguarda la

ALA-PDT, il foto sensibilizzatore e la PpIX che ha una spiccata affinità per la radiazione rossa(630nm). L'utilizzo di questa radiazione è particolarmente vantaggioso dal punto di vista della penetrazione nei tessuti cutanei, dove arriva a 2,5 mm e dal punto di vista della sicurezza ottica, in quanto gli effetti biologici della sola luce rossa sono trascurabili. Durante il trattamento è comunque consigliato schermare gli occhi del paziente, perché trattandosi comunque di una sorgente molto intensa può dar luogo ad affaticamento visivo. L'emissione viene effettuata da pannelli LED con emissione monocromatica. I LED permettono una lunga durata della sorgente con emissione costante.

VANTAGGI DELLA PDT RISPETTO ALLE TERAPIE CONVENZIONALI

La PDT è in particolare la ALA-PDT rappresentano uno degli approcci terapeutici più selettivi attualmente disponibili : dato il risparmio di tessuto sano, il trattamento può essere ripetuto più volte sullo stesso distretto. A differenza dei trattamenti chirurgici o farmacologici la PDT può essere effettuata su soggetti molto anziani, debilitati o con quadri farmacologici complessi. Nel caso del trattamento delle infezioni il meccanismo d'azione è tale da non indurre resistenza nei patogeni, a differenza dei trattamenti antibiotici: una volta di più la PDT rappresenta un trattamento efficace, ripetibile e privo di effetti collaterali. Diversi fattori quindi influenzano la capacità di azione della PDT. Tra questi vi sono la formulazione e la concentrazione della sostanza foto sensibilizzante, la sua localizzazione nelle cellule, la quantità di adenosina trifosfato all'interno della cellula, la composizione genetica della cellula, la fluidità e la lunghezza d'onda dell'esposizione alla luce utilizzata per la stimolazione e la temperatura cutanea. La sostanza fotosensibilizzante tende a depositarsi prevalentemente nelle cellule ad alta proliferazione, come quelle tumorali, e quando viene attivata, provoca uno stress ossidativo nelle suddette cellule, che possono andare incontro ad apoptosi, necrosi o autofagia. L'apoptosi è una modalità programmata di morte cellulare, generalmente caratterizzata da degradazione della membrana e del nucleo. Rappresenta la più comune modalità di morte cellulare in seguito alla terapia fotodinamica, quando la sostanza foto sensibilizzante si accumula prevalentemente a livello dei mitocondri. L'Apoptosi delle cellule target

viene attivata da specifici segnali che innescano numerose reazioni in grado di determinare l'autodistruzione delle cellule malate. La "Necrosi" è una modalità di morte cellulare non programmata, caratterizzata da una risposta infiammatoria provocata da uno stimolo esterno come un'infezione o un trauma. Il foto sensibilizzante che induce necrosi tende a localizzarsi nella membrana plasmatica delle cellule target. In questo caso la morte cellulare è influenzata dai seguenti fattori : la permeabilità della membrana, il movimento degli ioni calcio attraverso il reticolo endoplasmatico, il gonfiore citoplasmatico (oncosi), l'attivazione della calpaina calcio-dipendente, la rottura lisosomiale, seguita dalla rottura della componente cellulare e dall'induzione complessiva delle risposte infiammatorie. La PDT induce anche "Autofagia": fenomeno che consiste nel tentativo della cellula di riparare il danno dovuto alla luce, tuttavia, se questa risposta fallisce , la cellula viene segnalata per l'apoptosi programmata. Per garantire l'efficacia della PDT è importante l'applicazione della giusta lunghezza d'onda, la valutazione del tempo di esposizione necessario per eccitare al massimo uno specifico foto sensibilizzante e garantire così la massima efficacia. Fra i limiti della PDT vi è la difficoltà ad agire su lesioni profonde della cute. Tuttavia recenti studi clinici sono attualmente focalizzati sullo sviluppo di farmaci foto sintetici ad assorbimento cellulare mirato, che possono essere attivati da una lunghezza d'onda molto più alta, con una penetrazione più profonda nei tessuti, possiamo immaginare che in futuro la PDT sarà disponibile per un numero maggiore di patologie cutanee.

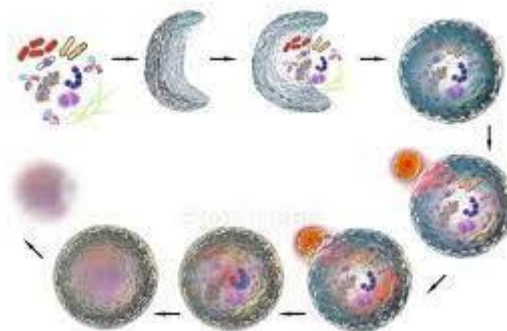


Figura 42. Fasi del meccanismo di Autofagia

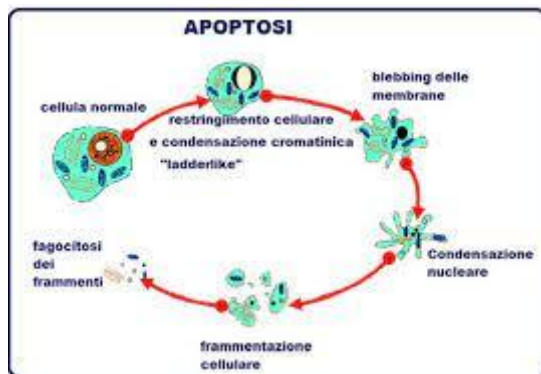


Figura 43. Fenomeno dell'Apoptosi- Carcinoma epatico

Caso di studio: Ruolo del Microbiota Cutaneo ed Intestinale

Questo studio attraverso un approccio metagenomico e metabolico, sono state indagate le eventuali alterazioni di composizione e funzionalità del microbioma cutaneo dello scalpo di soggetti con alopecia areata rispetto a controlli sani. Marcatori genetici e metaboliti urinari sono stati poi analizzati a ulteriore supporto. Recente e di crescente interesse è lo studio del microbioma in relazione alla salute della pelle. Scarse sono ancora tuttavia le ricerche riguardo disturbi del cuoio capelluto (scalpo), zona peculiare dal punto di vista anatomico-funzionale. Più sottile e vascolarizzato, con una maggiore presenza di ghiandole sebacee e un pH più acido ospita infatti una popolazione microbica unica. Tra i batteri, generi appartenenti a *Propionibacterium* e *Staphylococcus* sono i più espressi in condizioni fisiologiche, seguiti da funghi e altri microrganismi, quali virus e acari. L'Alopecia Areata è una delle patologie dello scalpo più comuni. L'eziologia, come il trattamento, rimangono ancora punti da approfondire. Un coinvolgimento autoimmune sembrerebbe però confermato ed è stato suggerito, come approccio terapeutico, un target batterico, considerando come sia risultato alterato in soggetti con questo disturbo. Pazienti con Alopecia Areata presentano una "disbiosi cutanea" con una diminuzione caratteristica di cutibacteria e, in particolare di "*S.epidermidis*", uno dei ceppi principalmente coinvolti nel mantenimento dell'equilibrio del microbioma locale. Alterazioni ancora maggiori sono state osservate nel derma profondo e nel bulbo. Lo stesso paziente presenta inoltre un microbiota diverso in sede di malattia rispetto a zone non interessate da alopecia. Facendo riferimento a uno studio precedente, è stato interessante notare come nello scalpo di questi pazienti siano presenti batteri tipicamente intestinali, anaerobi e coinvolti in patologie autoimmuni. Si tratta di "*Akkermasia* e *Prevotella*", per i quali è stato dimostrato un ruolo nello sviluppo di artrite. L'ambiente gioca un ruolo fondamentale, e le eventuali modificazioni sono di norma transitorie e perciò difficili da trattare. Per una maggiore affidabilità mediante un approccio di trascrittomico si è cercato di identificare un particolare profilo metagenomico, oltre che un determinato pattern di metaboliti urinari, da correlare alla presenza di

alopecia areata. Le vie patologiche innescate da questi batteri , sono stati collezionati tamponi e biopsie cutanee dello scalpo e campioni di urina da 47 soggetti sani o con alopecia areata, ed è emerso che dai tamponi cutanei è stata registrata una notevole differenza in termini di composizione batterica tra i pazienti e i controlli sani. In particolare:

- Contrariamente ad *Acinetobacter*, hanno mostrato minore espressione nel derma di controlli sani.
- L'epidermide del gruppo con alopecia areata presenta livelli maggiori di *Anaerococcus* e *Neisseria* rispetto ai controlli, assente invece il genere *Clostridiaceae*
- Il genere *Staphylococcus* ha registrato abbondanza significativamente inferiore, sia nel derma e sia nell'epidermide dei pazienti.
- A livello di specie *Candidatus Aquiluna rubra* e *staphylococcus epidermis* hanno registrato un significativo decremento nel derma di soggetti con alopecia areata. Di contro, un OTU non identificato di *Neisseriaceae* è risultato più espresso nell'epidermide degli stessi
- Non è stata riscontrata nessuna differenza significativa dal confronto degli strati ipodermici.

Paragonando invece l'abbondanza dei pathway predetta in silico è stato possibile identificare un sottogruppo di 10 vie metaboliche differentemente espresse nel gruppo con alopecia areata. Tra queste quelle relative a : movimento batterico, assorbimento di minerali, trasporto, espressioni di antigeni cellulari, degradazione di glicosamminoglicani, metabolismo di sfingolipidi e lisosomi, divisione cellulare, digestione e assorbimento proteico e metabolismo energetico. Tutte ad eccezione del trasporto e dell'assorbimento di minerali, hanno infatti registrato un'espressione significativamente maggiore nei pazienti. Con lo scopo di identificare eventuali biomarcatori nei campioni di biopsia, è stata confrontata l'espressione di geni(TNF- α , FAS, KCNA3, NOD-2, e SOD-2) correlati ad infiammazione e apoptosi, entrambi segni clinici di alopecia. Tranne che per i NOD-2, i restanti geni hanno mostrato un'espressione maggiore nel gruppo con alopecia areata, seppur rapporto diverso a seconda dello strato di pelle(epidermide profonda, derma e ipoderma).

L'espressione di TNF- α , è risultata maggiore nel gruppo con alopecia areata a livello dell'epidermide profonda e del derma, nessuna differenza invece nell'ipoderma rispetto ai controlli. Quindi l'espressione di questi marcatori è correlata al profilo batterico. È stato dimostrato come il recettore i JAK (Janus Chinasi) coinvolti in questa patologia con ruolo nel processo infiammatorio-immunitario, siano influenzati da ceppi batterici. Farmaci inibitori di questi recettori attualmente in uso per l'Alopecia areata, ma per il costo elevato , non sono la migliore opzione terapeutica. Infine confrontando il profilo metabolico urinario, con particolare attenzione ai composti volatili, in entrambi i gruppi sono stati identificati 62 metaboliti potenzialmente coinvolti in funzioni biologiche e appartenenti a differenti classi chimiche. (chetoni, alcoli, terpenoidi) tra questi composti quali mentolo,metanetiolo, diidrodeidro-beta-ionone, 2,5 dimetilfurano e 1,2,3,4, tetraidro-1,5,6-trimetil naftalene sono risultati significativamente più presenti nel gruppo di alopecia areata. Per il ruolo dimostrato dal micro bioma nell'alopecia areata, terapie topiche con postbiotici e/o lisati batterici possono essere considerate valide opzioni per il trattamento, anche se ancora in fase di sviluppo. Considerando poi la traslocazione nello scalpo di ceppi patogeni che di norma colonizzano l'intestino come " Akkermansia e Prevotella", si può concludere che anche la dieta gioca un ruolo importante in questa patologia. Molti pazienti con disturbi infiammatori intestinali, presentano infatti alopecia probabilmente a causa di un "leaky gut" , ossia di un' alterata permeabilità intestinale. Controllare la "Disbiosi" potrebbe quindi essere utile per controllare la malattia.



Figura 44. Microbiota cutaneo umano

Discussione

Il sapere sulla caduta dei capelli in qualunque essere umano penso sia fondamentale, per prevenire in qualche modo la caduta. Il mondo della tricologia è molto importante, infatti è la scienza che studia i fenomeni della fisiologia e della patologia del capello e del pelo in relazione al conoscere in quanto tale. Una delle malattie autoimmuni più diffuse è l'Alopecia Areata, e su questa alopecia mi sono soffermato per fare la mia elaborazione. Ho introdotto vari capitoli , dove nella prima parte si parla dei cenni storici dell'alopecia areata scoperta dagli egizi, poi la fisiologia del capello e l'anatomia molto importante per sapere le strutture del capello e tutte le sue forme. Poi nella parte centrale dei capitoli vi è introdotto la definizione dell'alopecia areata, e tutte le malattie e patologie eziopatogenetiche. Nella parte finale dei capitoli c'è introdotta la parte della fotodinamica in ambito dermatologico e un grande caso di studio italiano recente sul microbiota cutaneo dell'Alopecia Areata. Vorrei approfondire i vari capitoli partendo dall'inizio, dalla vera storia dell 'alopecia areata che è molto legata a quella della medicina e in particolare al nascere della dermatologia quale arte coltivata da medici per capire attraverso gli sfoghi della pelle gli umori interni dei pazienti . Sono stati gli egizi che hanno scoperto l'alopecia areata , su un faraone affetto da alopecia areata. Conoscitori successivi dell'alopecia areata come Celso , che fu l 'autore del De Re Medica, di capitale importanza per la medicina in generale e per la dermatologia in particolare. Papiri importanti ritrovati come il papiro di Ebers che fornisce un prezioso materiale storico sulla pratica medica degli antichi egizi e dell'Alopecia areata. Queste sono state fonti importanti riportate fino ad oggi. Dopo i cenni storici vado ad introdurre l'anatomia e fisiologia. Qui la mia elaborazione documenta la parte della generalità della cute e del tessuto sottocutaneo come Epidermide, derma e ipoderma che sono gli strati della pelle, poi introduco la cheratina molto importante, soprattutto del buono lavoro che svolgono gli aminoacidi della cheratina, arrivando ad introdurre la struttura del capello e del pelo, corteccia, cuticola e midollo. Una parte molto importante è il ciclo riproduttivo del capello con le varie fasi : Anagen che è la fase di crescita, poi la fase di progressivo arresto delle varie funzioni vitali

detta Catagen ed infine la fase di riposo detta Telogen. La parte centrale dei capitoli che tratta in modo dettagliato l'Alopecia areata, dove vengono descritte tutti i tipi di alopecia areata, totale, comune, universale e ofiasi , e vado ad introdurre anche la teoria di Ikeda , molto importante e classificata tipo comune, tipo atopico, tipo ipertensivo e tipo misto combinato o autoimmune. Dopo aver acquisito un'idea generica di definizione di alopecia areata, vado ad introdurre tutte le ipotesi eziopatogenetiche dell'alopecia areata, tutte le varie infezioni , i fattori immunologici, fattori psicologici, fattori neuro immunologici, stress e infiammazione neurogena dell'alopecia areata, i vari infiltrati linfocitari ,follicoli in anagen assottigliati, il plesso nervoso sensitivo,e forme atipiche dell'alopecia areata. Poi c'è la parte terapeutica dell'alopecia areata , varie opzioni possono essere a base di corticosteroidi topici, corticosteroidi intralesionali, corticosteroidi sistemici, antralina d'itranolo, l'uso di minoxidil per via orale nelle forme localizzate dell'alopecia areata. La sulfasalazina, ebastina, e calcipotriolo. Poi opzioni terapeutiche come aromaterapia, trattamento PRP,elioterapia, Puvaterapia, ultra violetti , infra rossi, psicoterapie e altre possibilità terapeutiche come ruxolitinib. Nella parte finale dei capitoli, c'è un capitolo dedicato alla fotodinamica, un approccio terapeutico non invasivo utilizzato tra i diversi ambiti clinici tra cui la dermatologia. Trattamenti antimicrobici basati sulla terapia fotodinamica utili per il trattamento di varie infezioni, foto sensibilizzatori che presentano caratteristiche spettro di attivazione, diagramma che lega la lunghezza d'onda della luce di attivazione con la relativa efficacia ai fini dell'attivazione del foto sensibilizzatore. Nella parte finale dei capitoli c'è un caso di studio italiano recente pubblicato nell'aprile 2020 relativo al ruolo del microbiota cutaneo dello scalpo di soggetti con alopecia areata, nel quale si propone l'utilizzo di prebiotici , probiotici e postbiotici come opzione terapeutica dell'alopecia areata. Le terapie topiche con postbiotici o lisati batterici possono essere considerate valide opzioni per il trattamento, anche se sono ancora in fase di sviluppo. Qui un ruolo molto importante lo gioca la dieta in questa patologia. Il controllo della disbiosi è molto utile per la parte intestinale del paziente affetto da alopecia areata. Le mie documentazioni sull'alopecia areata hanno un valore importante per me . soprattutto per la conoscenza dei vari batteri che come riportato nel caso di studio, hanno un valore

importante. Spero che gli sviluppi sull'alopecia areata di una cura diretta al punto da risolvere la patologia almeno all'80% si possa effettuare, sempre con metodi di ricerca e nuove tipologie di cura che siano permanenti nel tempo senza recidive in atto. Conto tanto sulla ricerca , ma soprattutto sulla fase psicologica della malattia di un paziente senza traumi, soprattutto nelle donne e nei bambini.

Conclusioni

In base a quanto illustrato, i pazienti con Alopecia Areata vanno in primo luogo rassicurati. La patologia, seppur esteticamente grave e qualche volta associata ad altre patologie, non è spie di malattie serie, più o meno temute dal paziente (neoplasie e psicosi)e, nella maggioranza assoluta dei casi pur non essendo sicuramente escludibile, non va incontro alle forme più gravi. Inoltre tende ad autorisolversi nel giro di un anno, anche se le recidive non sono un'eccezione ma, anche a distanza di molti anni, una regola. Se non si è d'accordo con chi propone l'attendismo o, caso peggiore, il nichilismo terapeutico in questa patologia (un placebo è pur sempre una terapia, soprattutto se somministrato da un medico che lo è sua volta), non si ritiene neanche l'accanimento terapeutico sui casi non responsivi o trattati alla tregua di soggetti trapiantati, con immunosoppressori assunti cronicamente, con tutto ciò che ne consegue. Sono disponibili ottime risorse protesiche che spesso sono sottovalutate sia dal paziente che dal medico e che invece vanno conosciute e consigliate. Bisognerebbe caso per caso, discutendone con il paziente, valutare i pro e i contro di ogni proposta terapeutica in base alla fase della malattia e quindi possedendo gli strumenti per valutarne l'attività. Bisognerebbe insegnare poi al paziente come controllarsi da solo, attraverso un semplice pull-test che valuti la presenza di peli in telogen più o meno maturo o in anagen distrofico (spezzati). Questo per riferire il più tempestivamente possibile al medico e adeguare la terapia. Il fattore "tempestività" va sottolineato poiché, grazie ai casi con fenomeni di Koebnerizzazione, abbiamo osservato che le forme di Alopecia Areata con Anagen Effluvium possono insorgere a 48 – 72 ore dal trauma che l'ha scatenate. Nei casi più gravi ed a prognosi peggiore bisognerebbe interessare il paziente alle modalità di "coping" nei riguardi dello stress della malattia (psicoterapie, tecniche di rilassamento, psicofarmaci) magari anche contribuendo personalmente al progresso della conoscenza e quindi delle risorse terapeutiche per questa patologia, anche attraverso le associazioni volontarie di ammalati.

Tabelle e figure

FIGURA 1. PAPIRO DI EBERS	4
FIGURA 2. TRATTATO "DE RE MEDICA" DI AULO CORNELIO CELSO	5
FIGURA 3. STRATI DELLA CUTE	8
FIGURA 4. LEGAMI E AMINOACIDI DELLA CHERATINA	10
FIGURA 5. LA STRUTTURA DEL CAPELLO	12
FIGURA 6. ANATOMIA DEL FOLLICOLO PILIFERO.....	15
FIGURA 7. GHIANDOLA SEBACEA	17
FIGURA 8. IL CICLO DEL CAPELLO.....	20
FIGURA 9. ANDAMENTO DEI TELOGEN RISCONTRABILI AL TRICOGRAMMA DOPO GRAVE STRESS ACUTO	20
FIGURA 10. VITILIGINE	22
FIGURA 11. EVIDENTE CASO DI ALOPECIA AREATA	25
FIGURA 12. PELI A PUNTO ESCLAMATIVO E PELI CADAVERIZZATI	28
FIGURA 13. OFIASI	29
FIGURA 14. LEUCONICCHIA	30
FIGURA 15. TRACHIONICCHIA.....	30
FIGURA 16. ALOPECIA AREATA (LESIONE RECENTE) INFILTRATO LINFOCITARIO PERIFOLLICOLARE	32
FIGURA 17. ALOPECIA PSICOGENA	35
FIGURA 18. SISTEMA NERVOSO E CUTE	35
FIGURA 19. ACIDO LATTICO	36
FIGURA 20. FOLLICOLI IN ANAGEN ASSOTTIGLIATI, SUPERFICIALIZZATI, ALLOGATI NEL DERMA INVECE CHE NELL'IPODERMA.....	38
FIGURA 21. SQUALENE	38
FIGURA 22. UN NUOVO ANAGEN "AGGREDITO" DAI LINFOCITI	39
FIGURA 23. CHERATINOCITI.....	40
FIGURA 24. MELANOCITI	40
FIGURA 25. CELLULE ENDOTELIALI	41
FIGURA 26. PAPPILLA DERMICA.....	41
FIGURA 27. CITRULLINA.....	42
FIGURA 28. FENOMENO DI KOEBNER NELL' ALOPECIA AREATA	47
FIGURA 29. ALOPECIA AREATA TOTALE/UNIVERSALE	52
FIGURA 30. ALOPECIA AREATA ANDROGENETICA LIKE	52
FIGURA 31. ALOPECIA AREATA INCOGNITA	52
FIGURA 32. TRIAMCINOLONE ACETONIDE	54
FIGURA 33. ANTRALINA	58
FIGURA 34. MINOXIDIL	59
FIGURA 35. SULFASALAZINA	60
FIGURA 36. TRATTAMENTO PRP.....	61
FIGURA 37. DIBUTILESTERE DELL'ACIDO SQUARICO (SADBE)	63
FIGURA 38. DIFENILCICLOPROPENONE (DFC).....	63
FIGURA 39. RUXOLITINIB	65
FIGURA 40. CALCIPOTRIOLO	66
FIGURA 41. PROTOPORFIRINA.....	72
FIGURA 42. FASI DEL MECCANISMO DI AUTOFAGIA	74
FIGURA 43. FENOMENO DELL'APOPTOSI- CARCINOMA EPATICO	75
FIGURA 44. MICROBIOTA CUTANEO UMANO	78

Bibliografia

1. Marliani A. e Bini F., 2021. *Manuale di tricologia. Anatomia, fisiologia, patologia, diagnosi terapia medica e chirurgica del follicolo*, Firenze, Edizioni MAV srl, s.i.t.r.i.
2. Benedetti A. e Calanni Rindina F., 1975. *Morfologia e patologia dei capelli e del sistema pilifero*
3. Pinto D., Calabrese F.M., De Angelis M., Celano G, Giuliani G, Gobetti M. e Rinaldi F., 2020 *Predictive Matagenomic Profiling, Urine Metabolomics, and Human Marker Gene Expression a san integrated approach to study Alopecia Areata*, *frontiers in cellular and infection microbiology*, 29 Apr. 2020
4. Price V. *Alopecia areata : Clinica aspects*. J Invest dermatol 1991
5. Gollnick, Orfanos CE. *Alopecia areata : pathogenesis and clinical picture* : In: Orfanos Ce, happle R (eds). *Hair and hair diseases*. Berlin : Springer – Verlag 1990
6. S. Sedani e P. Danese. *Atopia e alopecia Areata*. G. Ital Dermatol Venereol 1991
7. D. Martin Carter, MD, PhD, Brian V; Jegasothy, MD. *Alopecia areata and Down Syndrome*. Arch Dermatol 1976
8. Desmond J. Tobin, Norman Orentreich, David a Fenton, and Jean-Claude Bystry. *Antibodies to Hair Follicles in Alopecia Areata*; J Investigat Dermatol , 1994
9. Desmond J. Tobin, G.I. Biol; David A. Fenton, M.R.C.P.; and Marion D. Kendall, Ph. D. *Cell Degeneration In Alopecia Areata An ultrastructural study*. Am J Derm 1991
10. Y. Kumano, M. Fujimoto, R. Watanabe, N. Ishiura, H. Nakashima et al. *Serum chemokine profiles in patients with alopecia areata*. Clinical and laboratory investigation; 2007
11. Friedmann P. S. *Alopecia Areata and autoimmunity*. Br J Dermatol ,; 1981

Ringraziamenti

Desidero ringraziare La Dottoressa Antonella Iandolo con profonda stima e riconoscenza per la sua disponibilità. La ringrazio perché ho elaborato una tesi su un argomento bellissimo che mi ha colpito da quando ho iniziato gli studi di acconciatore, e questo solo grazie alla sua fiducia nei miei confronti. La ringrazio tanto per avermi dato la possibilità di credere nei miei sogni, ma soprattutto con la speranza che si avverino nel mondo della Tricologia, che amo tanto. È con profonda riconoscenza ed ammirazione che le sono grato per la sua onestà, il suo sapere, il suo tempo e il suo lavoro.

Ringrazio con affetto il Dottor Mauro Berta per la sua ammirevole disponibilità nei miei confronti. La ringrazio per la sua fiducia, per il suo tempo, la ringrazio per tutte le volte che abbiamo parlato e creduto in me. La ringrazio per la sua gentilezza, e per la sua grande professionalità di Dermatologo. Lei e la dottoressa Iandolo siete due splendide persone. La vostra semplicità e gentilezza avuta nei miei confronti la porterò sempre dentro di me.

È con amore che ringrazio i miei genitori per avermi dato la vita, per avermi dato la possibilità sempre di credere in me. Questo giorno è per mia madre che mi ha insegnato davvero le difficoltà e le grandi cose, e l'importanza della vita, la pazienza e la calma, il rispetto e il vero amore per le persone, ma soprattutto il sorriso. Grazie per tutte le volte che credi in me, ma grazie soprattutto di esistere. Questo giorno è per mio padre che mi ha sempre fatto capire che sulle difficoltà ci si può sorvolare. Mi ha insegnato il sacrificio della vita. Vi voglio un bene dell'anima, la mia Vita.

Questo giorno è per chi da lassù in questo giorno importante mi avrebbe abbracciato dicendo “bravo a nonna”. Ma so che mi sei vicino e da lassù mi sorridi. Mi manchi tanto, e sei sempre nel mio cuore. Questo giorno è per voi nonna Angiolina e nonno Matteo.

La dedico a nonna Carmela che voglio un bene dell'anima. Grande donna piena di valori. Una donna che nella vita mi ha insegnato di non mollare mai, qualunque difficoltà, va affrontata a testa alta senza mollare. Grazie che non mi fai mancare mai nulla nonna.

È per Piera, che mi rende felice ogni giorno che stiamo insieme, ma grazie perché esisti e soprattutto hai scelto di stare con me. La dedico con tutto il cuore a te. Spero che la nostra felicità insieme duri per sempre.

Ringrazio i mie familiari tutti. Zia Barbara, Zio Davide, Zio Arturo, Zia Mariagiovanna, i miei cugini Filomena, Valentina, Christian, Ileana, Gabriele, Lorenzo, Pierpaolo e Matteo. Per il loro bene nei miei confronti e per la loro disponibilità.

Ringrazio i miei amici : Thomas, Cosimo, Andrea, Enrico, il patino Giuseppe, il grande Gianluca, il mitico Enrico , la pazienza di Alessio, e Biagio. Fate parte della mia vita e mi rendete felice, vi ringrazio ogni giorno.

Ringrazio in ultimo me stesso, perché sono finalmente riuscito in ciò che desideravo essere : una buona persona. Resta da realizzare solo l'ultimo desiderio, ciò per cui ho studiato e non smetterò mai di auspicare: essere un grande della Tricologia.

Indice

Introduzione.....	1
Cenni storici	3
Materiali e metodi	6
Anatomia, fisiologia, e metabolismo del capello.....	6
Cos'è l'Alopecia Areata	21
Ipotesi eziopatogenetiche dell'alopecia areata.....	27
Trattamenti e cure dell'alopecia areata.....	53
La terapia fotodinamica	69
Caso di studio: Ruolo del Microbiota Cutaneo ed Intestinale	76
Discussione.....	79
Conclusioni.....	82
Tabelle e figure	83
Bibliografia	84
Ringraziamenti	85